

**Magyar**

**Kémiai Folyóirat**

**Kémiai Közlemények**

121. ÉVFOLYAM, 2015

**1**

**A Magyar Kémikusok Egyesülete tudományos folyóirata**  
**A Magyar Tudományos Akadémia Kémiai Osztályának közleményei**  
Magyar Kémiai Folyóirat 121. évfolyam, 1. szám 1-56. oldal, 2015

## Útmutatás szerzőknek

A Magyar Kémiai Folyóirat fő feladata egyrészt a magyar kémiai szaknyelv folyamatos ápolása, s a kémiai tudomány fejlődéséhez, az aktuális tudományos újdonságokhoz alkalmazása, egyidejűleg a minél teljesebb körű szakmai információ-csere késedelem nélkül biztosítása, s az, hogy magas szakmai színvonalon tegye hozzáférhetővé az érdeklődők számára a hazai és külföldön élő magyar kémikusok kiemelkedő tudományos kutatási eredményeit, sikereit és mutassa be a kémiai tudományok világszerte bekövetkező fejlődését, változását, a kémia legfrissebb vívmányait, alkalmazásait, az érdeklődés gyújtópontjába kerülő területeit, másrészt, hogy segítséget nyújtson következő kémikus nemzedékeknek a kémiai tudomány anyanyelven való megismeréséhez, a kémiai ismeretek, fogalmak szakmailag helyes és pontos magyar nyelvű kifejezéseinek megtanulásához.

A Magyar Kémiai Folyóirat negyedévenként jelenik meg. Eredeti magyarnyelvű közleményeket – az alább megadott, szigorúan korlátozott terjedelemben, a nemzetközi tudományos folyóiratok átlagos színvonalát elérő munkák esetén – jelentet meg, előnybe részesítve fiatal kutatók első önálló közleményeit. Összefoglaló cikkeket közöl (felkérés alapján) hazai kiemelkedő teljesítményű kutatóműhelyek hosszabb idő alatt elért eredményeiről, hazai nemzetközi konferenciákról, a nemzetközi érdeklődés gyújtópontjába került kutatási területekről, bemutató a friss eredményeket, fejlődési irányokat, s ha van, a hazai hozzájárulást, külföldön élő, sikeres magyar származású vegyész-kutatók munkájáról, a szomszédos országokban, határainkon kívül működő magyar kémikusok közzétételre érdemes tudományos eredményeiről. Helyet kapnak a folyóiratban könyvismertetések, kémiai és rokontárgyú kiadványokról. Külön rovatként közli a korábban már a Magyar Kémiai Folyóirat-ba beolvasztott Kémiai Közlemények profiljából átvéve akadémiai székfoglalók, MTA doktora címért megvédett értekezések és PhD-dolgozatok összefoglalóit és akadémiai fórumokon elhangzott egyes előadások rövidített változatát. Idegen nyelven már közzétett cikkek másod-közlését a folyóirat nem vállalja. Terjedelem túllépést csak a szerkesztőbizottság hozzájárulásával, a többlet terjedeleme megváltása ellenében fogad el.

Az egyes közlemény-fajták térítésmentesen, szerkesztőbizottsági hozzájárulás nélkül kitölthető terjedelme (nyomtatott oldalak):

1. Összefoglaló közlemények a) jelentős, aktuális kutatási terület legújabb nemzetközi eredményeiről: max. 8 + 1 oldal angol nyelvű kivonat, b) kiemelkedő hazai kutatóhelyek újabb eredményeiről, ill. c) külföldön alkotó magyar származású kiemelkedő elismertségű kutatók munkásságáról: max. 6 + 1 oldal angol nyelvű kivonat.
2. Eredeti közlemények: új tudományos eredményeket bemutató, lektorált magyar nyelvű közlemények: max. 4 + 1 oldal angol nyelvű kivonat. Előnyt élveznek fiatal kutatók (pl. kiemelkedő PhD értekezések összefoglalója) és határon túli magyar kutatók munkái.
3. A "Kémiai Közlemények" rovatban a) Akadémiai székfoglaló előadások rövidítve és b) MTA Doktora védések anyagának összefoglalói: max. 4-4, továbbá c) a Szerk. Bizottság, vagy az MTA Kémiai Tud. Osztálya által kiválasztott és az Osztály szervezésében elhangzott előadás összefoglalója: max. 2 oldal + féloldalas angol nyelvű kivonat.
4. Könyvismertetés: max. fél oldal.

A megadott maximális terjedelemtől túllépéséhez esetenként a Szerkesztő Bizottság – a költség-többlet szerző általi megtérítése ellenében – hozzájárulhat.

A kézirat elkészítését segítő mintafajlt, valamint a részletes formai követelményeket a folyóirat honlapján találja meg:

**A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült**

Főszerkesztő: Sohár Pál

Szerkesztő: Huszthy Péter

Technikai szerkesztő: Nagy Tibor Zsigmond

A szerkesztőség címe:

ELTE Általános és Szervetlen Kémiai Tanszék, 1117 Budapest, Pázmány Péter sétány 1/A

telefon: 372-2910; fax: 372-2909; e-mail: [mkf@para.chem.elte.hu](mailto:mkf@para.chem.elte.hu)

URL: <http://www.mkf.mke.org.hu>

Kiadó:

Magyar Kémikusok Egyesülete, 1015 Budapest, Hattyú u. 16. II/8.; Felelős kiadó: Androsits Beáta

telefon: 201-6883; e-mail: [androsits@mke.org.hu](mailto:androsits@mke.org.hu)

URL: <http://www.mke.org.hu>

Internetes változat: <http://www.mkf.mke.org.hu>

Nyomda:

Europrinting Kft., 1201 Budapest, Vágóhid u. 55.; telefon: 287-8495, 96; fax: 287-8497

Felelős vezető: Endzsel Ernő

Terjeszti a Magyar Kémikusok Egyesülete

Előfizetési díj egy évre MKE tagoknak 1400,- forint, közületeknek 5000,- forint.

Közleményeink kivonatosan is csak a lapunkra való hivatkozással vehetők át.

Egyes cikkek teljes egészben való átvételéhez a szerkesztőség külön engedélye szükséges.

A folyóiratot az MTMT indexeli, és a REAL archiválja.

**Index: 25.540**

**HU ISSN 1418-9933**



# Magyar Kémiai Folyóirat

## HUNGARIAN JOURNAL OF CHEMISTRY

és

### MTA Kémiai Közlemények

A Magyar Kémikusok Egyesületének lapja  
Megindította Than Károly 1895-ben

**Főszerkesztő:** Sohár Pál

**A szerkesztőbizottság tagjai:**

Baranyai András, Felinger Attila, Gelencsér András,  
Keglevich György, Szilágyi László, Wölfling János

**Szerkesztő:** Huszthy Péter

**Technikai szerkesztő:** Nagy Tibor Zsigmond

#### TARTALOMJEGYZÉK

Előszó (Somsák László)..... 3

#### ELŐADÁSOK

*Bokor Éva:* Antidiabetikus cukorszármazékok..... 4

*Herczeg Mihály, Csávás Magdolna, Bereczki Ilona, Mező Erika, Eszenyi Dániel, Kicsák Máté, Hadházi Ádám, Tollas Szilvia, Varga Eszter, Szilágyi Eszter, Molnár J. Dénes, Bege Miklós, Péntes András, Herczegh Pál, Borbás Anikó:*  
Gyógyhatású szénhidrátok – a véralvadásgátlástól a géncsendesítésig..... 13

*Gyémánt Gyöngyi:* Glikoenzimek az élő szervezetben és a lombikban ..... 22

*Somsák László, Pintér István:* Szénhidrátok mindenütt ..... 27

*Szente Lajos:* Ciklodextrinek: nanoméretű konténerektől a terápiás eszközökig ..... 34

#### CONTENTS

Foreword (László Somsák)..... 3

#### LECTURES

*Éva Bokor:* Antidiabetic sugar derivatives ..... 4

*Mihály Herczeg, Magdolna Csávás, Ilona Bereczki, Erika Mező, Dániel Eszenyi, Máté Kicsák, Ádám Hadházi, Szilvia Tollas, Eszter Varga, Eszter Szilágyi, Dénes Molnár J., Miklós Bege, András Péntes, Pál Herczegh, Anikó Borbás:* Carbohydrates as potential therapeutics - from anticoagulation to gene-silencing ..... 13

*Gyöngyi Gyémánt:* Glycoenzymes in living organisms and in the flask ..... 22

*László Somsák, István Pintér:* Carbohydrates everywhere..... 27

*Lajos Szente:* Cyclodextrins: from nanosized containers to therapeutic tools ..... 34

*A KÖZELMÚLT KIEMELKEDŐ MAGYAR  
KÉMIKUSAI*

*Antus Sándor:* Megemlékezés Lipták András  
nemzetközileg elismert szénhidrátkémikusról ..... 39

*Pintér István:* Messmer András, a Professor Ludens  
(szubjektív életrajz)..... 47

*EMINENT HUNGARIAN CHEMISTS IN THE  
RECENT PAST*

*Sándor Antus:* In memory of András Lipták an  
internationally recognized carbohydrate chemist .... 39

*István Pintér:* András Messmer the „professor ludens”  
- a subjective biography ..... 47

## Ezerarcú szénhidrátok

A szénhidrátok, köznapi nevükön a cukrok és származékaik a szó legszorosabb értelmében körülöttünk és bennünk vannak. A szénhidrátok (szacharidok, glikánok) teszik ki a környezetünkben lévő és a bolygó szinte minden pontján folyamatosan vagy ciklikusan termelődő szervesanyag-tömeg, a biomassza túlnyomó részét; mindennapi étkezéseink fő komponensei mind emészthető és ezáltal tápláló anyagok, mind emészthetetlen, de egészségünk fenntartásához elengedhetetlen élelmi rostok formájában; alkotórészei valamennyi élő sejtnak, építőkövei a legfontosabb biomolekuláknak és résztvevői a komplex sejtorganellek kialakulásának; jelen vannak minden élő szervezetben vázanyagként és/vagy (tartalék)tápanyagként; szerepet játszanak minden alapvető biológiai folyamatban a megtermékenyítéstől kezdve a szövetszerkezet és az immunválasz kialakulásán át az apoptózisig; általános jelzőmolekulákként szolgálnak, melyek szövet- és sejtspecifikus felismerési kölcsönhatásokban mutatják be az adott sejt jellegét, korát és állapotát; elengedhetetlen összetevői a klinikai gyakorlatban rutinszerűen alkalmazott számos gyógyszer és vakcina hatóanyagának, és vezérszerkezetek a gyógyszerfejlesztésben; feldolgozva és átalakítva megoldásokat kínálnak anyagtudományi problémákra, a megújuló nyersanyagbázisra épülő energia-előállításra és vegyipari termelésre.

A szénhidrátokkal kapcsolatos ismeretekre épülő várható fejlődést érzékletesen foglalja össze a 2013-ban Berlinben rendezett 7th Glycan Forum beköszöntőjéből vett szemelvény: *“A glikomika területén az alap- és alkalmazott tudományok új szakaszba léptek. A glikánok, mint “harmadik biológiai nyelv” jelentősége általánosan elfogadottá vált, alapvető felismerések és felfedezések követték ki az utat új termékek és innovatív alkalmazások felé. Erősödő versenyt láthatunk a vezető nemzetközi kutatóintézetek között, és növekszik a finanszírozás, valamint a politikai támogatás. Meghökkenítő sokféleségben jelennek meg a különböző piacokat várhatóan erősen befolyásoló és nagy társadalmi hasznot hozó új technológiák és prototípusok. A komplex szénhidrátok tudománya stratégiai értékűvé fejlődött, amely képes befolyásolni és formálni a jövő gazdaságának fontos szektorait. Mindezek megváltoztatják az egészségügyről, a mezőgazdaságról, az energiaiparról és az intelligens anyagokról ma alkotott képet.”*

Az MTA Kémiai Tudományok Osztálya a Magyar Tudomány Ünnepe 2014. évi rendezvénysorozatának részeként „Ezerarcú szénhidrátok” címmel rendezett tudományos ülést 2014. november 5-én (a rendezvény programja és a bemutatók többségének ábraanyaga elérhető az akadémia honlapján: [http://mta.hu/vii\\_osztaly\\_cikkei/?node\\_id=25561](http://mta.hu/vii_osztaly_cikkei/?node_id=25561)). Az ott elhangzott előadások nyomán készültek a jelen folyóiratszámában olvasható dolgozatok, amelyek a hazai kutatásokon keresztül nyújtanak kitekintést a dinamikusan fejlődő szénhidráttudomány és alkalmazása nemzetközi trendjeire.

Somsák László

# Antidiabetikus cukorszármazékok

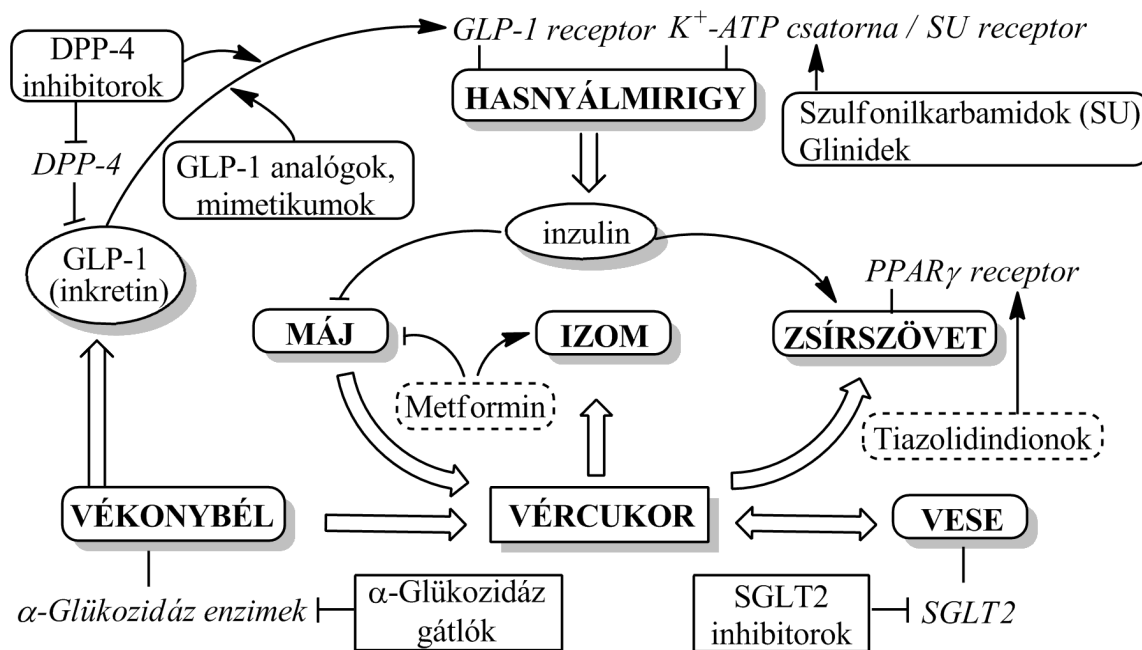
BOKOR Éva\*

Debreceni Egyetem, Természettudományi és Technológiai Kar, Szerves Kémiai Tanszék, 4010 Debrecen, Pf. 20.

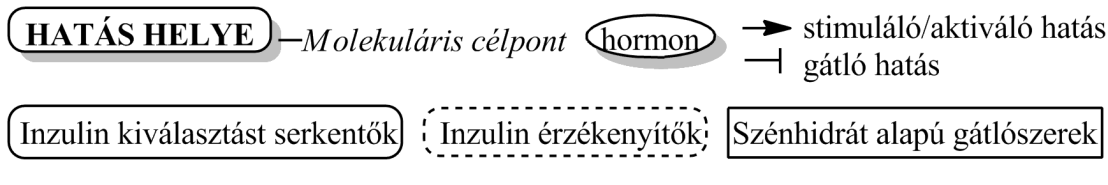
## 1. Bevezetés

A cukorbetegség (*diabetes mellitus*) az egyik leggyakoribb és legsúlyosabb anyagcserezavar, mely az elmúlt évtizedekben valódi népbetegséggé vált. A Nemzetközi Diabétesz Szövetség (International Diabetes Federation, IDF) 2013-as felmérései szerint napjainkban 382 millió cukorbeteg él a világon.<sup>1</sup> Ez a szám a korábbi, 2011-es adatokhoz képest 27 %-os emelkedést jelent, és a következő mintegy 20 éves periódusban (2035-ig) további 55 %-os növekedéssel számolnak.<sup>1</sup> A betegek kezelése jelentős egészségügyi ellátásbeli terheket is maga után von. 2013-ban világ szinten 548 milliárd USA dollárt fordítottak a cukorbetegség ellátására, és a járványszerű terjedéssel arányosan ez az összeg is előreláthatólag emelkedni fog, 2035-re elérheti 627 milliárd dollárt is.<sup>1</sup>

A cukorbetegség jellemző tünete a kórosan magas vércukorszint (*hiperglikémia*), melyet elsősorban a hasnyálmirigy  $\beta$ -sejtjei által kiválasztott inzulin elégtelen működésével hoznak összefüggésbe. Az inzulin többek között a glükózt tároló poliszacharid, a glikogén szintézisének, valamint a szövetek (izom, zsírszövetek) vérből történő glükózfelvételének fő hormonális serkentője.<sup>2</sup> Amennyiben az inzulintermelésben vagy -működésben zavar lép fel, ezek a folyamatok visszaszorulnak, ami a vércukorszint megemelkedését eredményezi. A tartósan magas vér-glükóz koncentráció következtében megnő a veseműködési, az idegrendszeri, valamint a szív- és érrendszeri károsodások kockázata is,<sup>1</sup> melyek miatt a *diabetes* a leggyakoribb halálos kimenetelű betegségek között szerepel. 2013-ban



Jelmagyarázat:



1. Ábra. A forgalomban lévő antidiabetikus szerek fő típusai és hatásuk helye.<sup>5,6,9,10</sup>

Rövidítések: glükagon-szerű peptid-1 (GLP-1), dipeptidil-peptidáz-4 enzim (DPP-4), peroxiszóma proliferátor-aktivált receptor- $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ), nátrium-függő glükóz kotranszporter (SGLT2; sodium-dependent glucose cotransporter).

\* e-mail: bokor.eva@science.unideb.hu



a világon 5,1 millió, Magyarországon pedig mintegy 7500 ember veszítette életét a cukorbetegséghez köthető szövődményekben.<sup>1</sup>

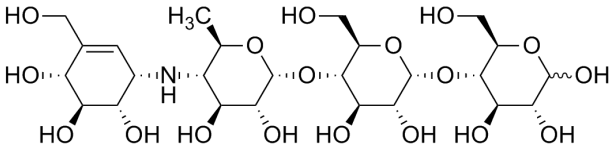
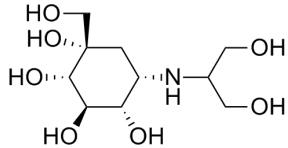
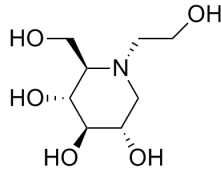
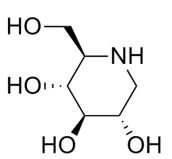
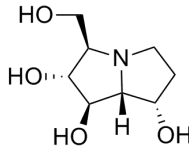
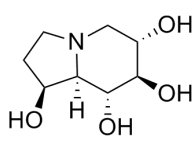
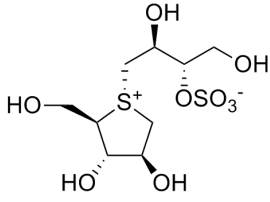
Az inzulintermelés alapján a betegeket az I. vagy inzulinfüggő és a II. vagy nem inzulinfüggő típusba sorolják, melyek egyike sem gyógyítható. A kezelés mindkét esetben tüneti szinten történik, melynek során a normál vércukorszinthez közeli érték (*normoglikémia*, 3.5-6 mM glükóz) beállítására és szinten tartására törekszenek. Az előbbi csoportba tartozó betegeknél nincs és nem is váltható ki hormontermelés, ezért ebben az esetben a kezelés egyetlen módja az inzulin pótlása. Jelenleg a hosszú és rövid távú inzulinkészítmények adagolása injekció formájában megoldott, a rövid hatású oltóanyagok kiváltására újabban azonban pl. inhalációs készítményeket is tesztelnek.<sup>3</sup>

A betegek döntő többségét (90-95 %) érintő II. típusnál csökkent inzulin kiválasztás, illetve inzulinrezisztencia (a perifériás szövetek inzulin érzékenységének csökkenése) lép fel. Emellett a hiperglikémiás állapot kialakulásában egy sor egyéb anyagszere folyamat rendellenes működése (pl. fokozott glükagon kiválasztás a hasnyálmirigy  $\alpha$ -sejtjeiben, túlzott glükóztermelés a májban, megnövekedett lipolízis a

zsírszövetekben, felerősödött glükóz visszaszívás a veséből, neurotranszmitter aktivitás zavar az agyban) is szerepet játszik.<sup>4</sup> Ezt a meglehetősen komplex tünetegyüttest a speciális diéta mellett különböző hatásmechanizmus szerint működő vércukorszint csökkentő szerekkel próbálják csillapítani. Az 1. ábrán láthatók a jelenleg forgalomban lévő antidiabetikumok fő típusai: az inzulin érzékenyítők, inzulin kiválasztást serkentők,  $\alpha$ -glükoszidáz gátlók és az SGLT2 inhibitorok.<sup>5,6</sup> Ezek az engedélyezett gyógyszerek is rendelkeznek azonban nem kívánatos mellékhatásokkal (pl. hipoglikémia, emésztési zavarok, testsúlynövekedés), illetve idővel romlik a hatékonyságuk is, ezért ezeken a területeken, valamint új irányokban is folynak kutatások hatásosabb és kevésbé ártalmas hatóanyagok kifejlesztésére.<sup>6-8</sup>

A vércukorszint csökkentésére vizsgált molekulák igen változatos kémiai szerkezettel rendelkeznek, melyek között számos szénhidrát származék is található.<sup>10</sup> A fent bemutatott, validált terápiás lehetőségek közül az  $\alpha$ -glükoszidáz, valamint az SGLT2 gátlás során alkalmaznak cukorszármazékokat. Ezen kívül még említést érdemel további két kutatási irány, a protein-tirozin-foszfátáz 1B enzim (PTP1B) és a glikogén foszforiláz enzim (GP) gátlása, ahol szénhidrát alapú vegyületeket is tesztelnek potenciális

**1. Táblázat.** Karba-, imino- és tiocukor alapú  $\alpha$ -glükoszidáz inhibitorok és gátló hatásuk ( $IC_{50}$  [ $\mu$ M]) patkány vékonybél  $\alpha$ -glükoszidáz enzimekkel szemben<sup>10</sup>

				
	<b>Akarbóz (1995; Glucobay®)*</b>		<b>Voglibóz (1997; Basen®)*</b>	
szacharáz	0.56 <sup>15</sup>		0.07 <sup>15</sup>	
maltáz	0.35 <sup>15</sup>		0.11 <sup>15</sup>	
izomaltáz	380 <sup>15</sup>		0.16 <sup>15</sup>	
				
	<b>Miglitol (1996; Glyset®)*</b>		<b>1-Dezoxi-nojirimicin</b>	
szacharáz	0.11 <sup>15</sup>		0.21	
maltáz	1.3 <sup>15</sup>		0.36	
izomaltáz	1.2 <sup>15</sup>		0.30	
				
	<b>Australine</b>		<b>Castanospermine</b>	
szacharáz	4.6		0.00055	
maltáz	24		-	
izomaltáz	97		-	
				
	<b>Salacinol</b>			
szacharáz	4.6		1.3	
maltáz	24		6	
izomaltáz	97		1.3	

\* Az engedélyezés éve és a kereskedelmi név.

antidiabetikus szerként. Ebben az áttekintésben röviden ismertetem e négy kutatási irány biokémiai/fiziológiai hátterét, valamint összefoglalom az egyes területeken eddig elért legjelentősebb eredményeket.

## 2. $\alpha$ -Glükozidáz inhibitorok

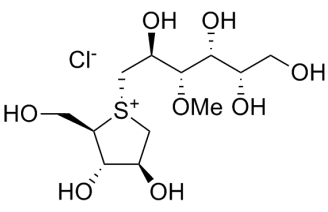
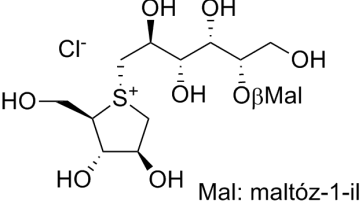
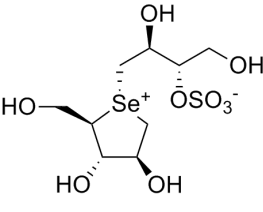
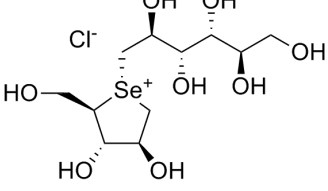
A glükozidáz enzimek gátlószereinek felderítése igen intenzíven kutatott terület, mely eddig is óriási számú és változatos biológiai aktivitással rendelkező vegyületet eredményezett.<sup>11-13</sup>

Az  $\alpha$ -glükozidáz inhibitorok egyik ismert alkalmazási lehetősége a II. típusú cukorbetegség vércukorszintjének csökkentése.<sup>14</sup> Az étkezéssel a szervezetbe jutó szénhidrátok (pl. keményítő, szacharóz) az emésztés során monoszacharidokká (pl. glükózzá) alakulnak és felszívódásuk növeli a vércukorszintet. A vékonybélben a szénhidrátok hidrolízisét katalizáló enzimek gátlása azonban lassíthatja a glükóz felszabadulását és a véráramba kerülését. A szénhidrátok lebontása több lépésben történik. A polisacharidok kisebb oligoszacharid egységekké történő lebontását  $\alpha$ -amiláz enzimek végzik, melyekből ezt követően az  $\alpha$ -glükozidáz enzimek hatására képződik a glükóz.<sup>14</sup> A láncvégi  $\alpha$ -1,4-glikozidos kötések  $\alpha$ -glükozidáz

enzimek által katalizált hasítása egy félszék konformációjú, oxokarbénium ion jellegű átmeneti állapoton keresztül képzelhető el.<sup>11</sup> Így a gátlószerek keresése során elsősorban olyan vegyületeket tesztelnek, melyek glikozílium-ion mimetikumként viselkedhetnek, pl. azonos konformációt vehetnek fel, illetve hasonlóan az enzimek természetes szubsztrátjaihoz a kötődésük során elektrosztatikus kölcsönhatások révén erősíteni képesek az enzim-inhibitor kapcsolódást.<sup>11</sup> Ilyen analógoknak tekinthetők a karbacukrok, iminocukrok, valamint az ikerionos tiocukrok, melyek közül néhány aktív származék az 1. táblázatban látható.<sup>10</sup> Ezek közül az akarbózt, a voglibózt és a miglitolt alkalmazazzák jelenleg a cukorbetegség kezelésében. Azt azonban meg kell jegyezni, hogy ezek használata is egyre inkább visszaszorul, mert nem szelektív és nem elég hatásos inhibitorok, valamint hosszú távú szedésük súlyos emésztési zavarokat is okozhat.<sup>6,10</sup>

Ezen a területen további előrelépést enzimspecifikus és lehetőleg még aktívabb gátlószerek felderítése jelentene. Ilyen irányban a tio- és szelenocukrok körében már biztató jelek mutatkoznak. Az átfogó szerkezet-hatás összefüggés vizsgálatoknak köszönhetően a keményítő lebontásáért elsődlegesen felelős maltáz-glükoamiláz és szacharáz-izomaltáz gátlására találtak nanomólos inhibitorokat (2. táblázat).<sup>16</sup>

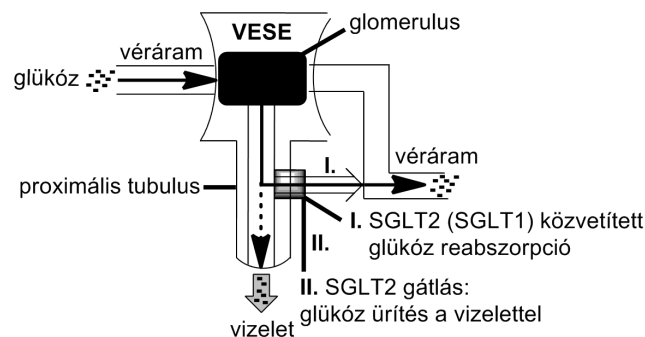
**2. Táblázat.** Tio- és szelenocukor alapú  $\alpha$ -glükozidáz inhibitorok és gátló hatásuk ( $K_i$  [nM]) szacharáz-izomaltáz és maltáz-glükoamiláz enzimekkel szemben<sup>16</sup>

	ctSI	ntSI	ntMGAM	ctMGAM-N2	ctMGAM-N20
	7	35	500	60	55
A ctSI legjobb inhibitora.					
Az ntMGAM kivételével valamennyi enzimformát gátolja.					
 Mal: maltóz-1-il	45	19	8	77	67
Az ntMGAM legjobb inhibitora.					
	29	160	490	18	13
A ctMGAM legjobb inhibitora.					
Szelektíven a C-terminális enzimformákat gátolja.					
	19	10	25	Nincs gátlás	41
Az ntSI legjobb inhibitora.					
A ctMGAM-N2 kivételével valamennyi enzimformát gátolja.					

Rövidítések: szacharáz-izomaltáz C-terminális alegysége (ctSI), szacharáz-izomaltáz N-terminális alegysége (ntSI), maltáz-glükoamiláz N-terminális alegysége (ntMGAM), maltáz-glükoamiláz C-terminális alegység módosulatok (ctMGAM-N2, ctMGAM-N20).

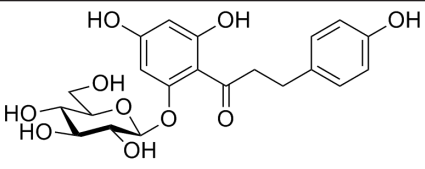
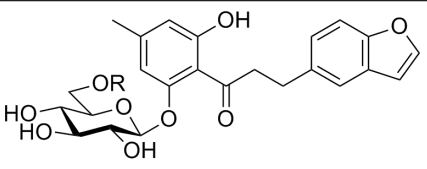
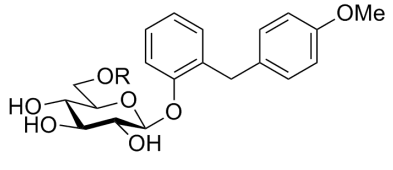
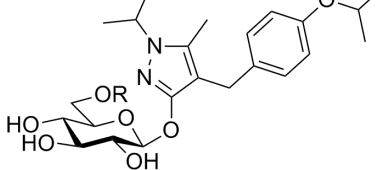
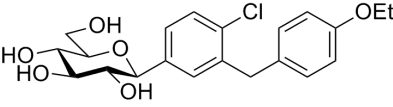
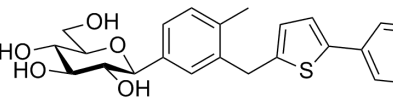
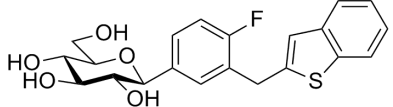
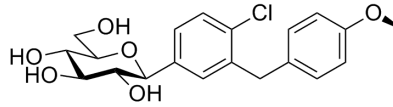
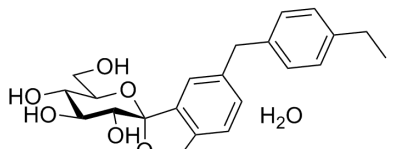
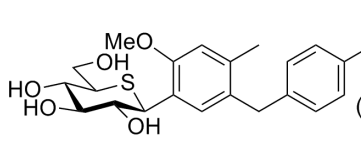
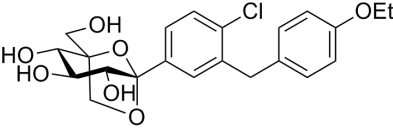
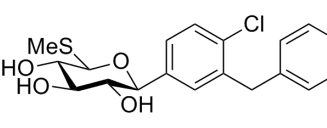
### 3. SGLT2 inhibitorok

A vércukorszint csökkentésére egy újszerű, „inzulin-független” megközelítést jelent a renális SGLT2 fehérje gátlása, mely az elmúlt években az érdeklődés középpontjába került, és az egyik legígéretesebb antidiabetikus kutatási területté vált. Ebben az új szemléletben a központi célszerv a vese, mely fontos szerepet tölt be a glükóz-koncentráció egyensúlyának fenntartásában is. Egészséges szervezetben a kiválasztó szervünk ~160-180 g glükózt szűr meg naponta a vérplazmából, mely a renális proximális tubulusokban a Na-függő glükóz kotranszporterek (SGLT, sodium-dependent glucose cotransporter) közvetítésével visszaszívódik és ismét a véráramba kerül (2. ábra, I. út).<sup>5</sup>



2. Ábra. Az SGLT2 gátlás fiziológiai hatása.

3. Táblázat. A legjelentősebb SGLT inhibitorok és gátló tulajdonságaik<sup>19</sup>

O-Glikozidok			
	33 <sup>a</sup> (7) <sup>b</sup>		4.4 <sup>a</sup> (59) <sup>b</sup>
Phlorizin		T1095 (R = COOMe) T1095A (R = H, aktív forma)	
	7.5 <sup>a</sup> (280) <sup>b</sup>		12 <sup>a</sup> (542) <sup>b</sup>
Sergliflozin (R = COOEt) Sergliflozin A (R = H, aktív forma)		Remogliflozin etabonate (R = COOEt) Remogliflozin (R = H, aktív forma)	
C-Glikozil vegyületek			
	1.1 <sup>a</sup> (1200) <sup>b</sup>		2.2 <sup>a</sup> (410) <sup>b</sup>
Dapagliflozin (2012; <i>Forxiga</i> ) <sup>c</sup>		Canagliflozin (2013; <i>Invokana</i> ) <sup>c</sup>	
	7.4 <sup>a</sup> (255) <sup>b</sup>		3.1 <sup>a</sup> (2700) <sup>b</sup>
Ipragliflozin (2014; <i>Suglat</i> ) <sup>c</sup>		Empagliflozin (2014; <i>Jardiance</i> ) <sup>c</sup>	
	6 <sup>a</sup> (1900) <sup>b</sup>		2.3 <sup>a</sup> (1770) <sup>b</sup>
Tofogliflozin (2014; <i>Apleway</i> ) <sup>c</sup>		Luseogliflozin (2014; <i>Lusefi</i> ) <sup>c</sup>	
	0.9 <sup>a</sup> (2200) <sup>b</sup>		1.8 <sup>a</sup> (20) <sup>b</sup>
Ertugliflozin		Sotagliflozin/LX4211	

<sup>a</sup> SGLT2 gátlás (EC<sub>50</sub> [nM]).

<sup>b</sup> SGLT1/SGLT2 szelektivitás.

<sup>c</sup> Az engedélyezés éve és a kereskedelmi név.

A folyamatban két SGLT fehérje vesz részt, a proximális tubulus S3 szegmensében található nagy-affinitású, kis-kapacitású glükóz/galaktóz szállító SGLT1, illetve az S1 szegmensben kiválasztott kis-affinitású, nagy kapacitású SGLT2.<sup>5</sup> Az SGLT1 a vesén kívül a vékonybélben és az agyban is jelen van, és elsődleges feladata nem a renális, hanem a vékonybélből történő szénhidrát transzport. Ezzel szemben az SGLT2 fő előfordulási helye a vese, ahol a glükóz re-abszorpció 90 %-áért felel,<sup>5</sup> ezért a kutatások elsősorban ennek a fehérjének a szelektív gátlására irányulnak. Ilyen módon megakadályozható a glükóz felesleg véráramba történő visszajutása, ami végül a vizelettel tud kiürülni (~50-80 g/nap)<sup>17</sup> a szervezetből (2. ábra, II. út).

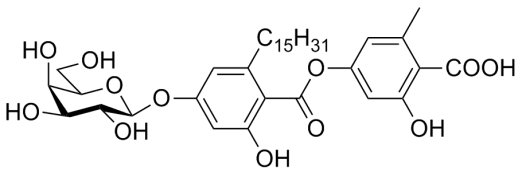
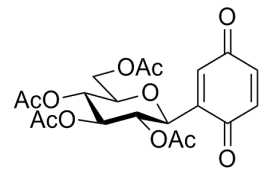
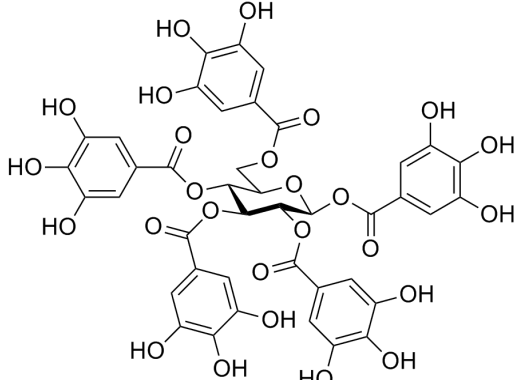
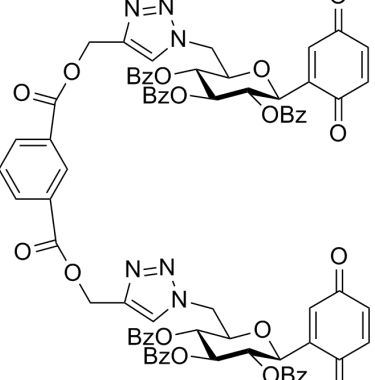
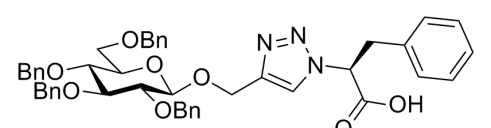
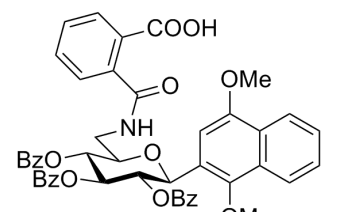
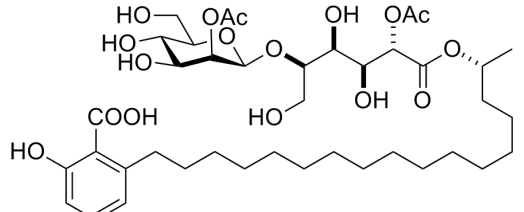
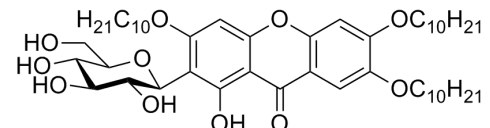
A kutatást az a felismerés alapozta meg, hogy az almafa gyökeréből izolált phlorizin (3. táblázat) emlősökben glükózuriát (vizelettel történő glükóz ürülést) okozott, melyet vércukorszint csökkenés kísért.<sup>18</sup> Ezt a természetes vegyületet azonban metabolikus instabilitása, valamint nem kívánatos mellékhatásai miatt antidiabetikumként nem

alkalmazzák. A kutatások kezdeti periódusában elsősorban hidrolitikusan stabilisabb phlorizin analóg *O*-glükozidokat tanulmányoztak. A 3. táblázatban feltüntettem a legjelentősebb vegyületeket, melyek eljutottak a klinikai vizsgálatok II. fázisáig.<sup>19</sup> A vizsgálatokat kiterjesztették *C*- és *N*-glükozil vegyületekre is a metabolikus stabilitás növelése érdekében, illetve átfogóan kezdték tanulmányozni a cukorváz módosításának lehetőségeit, valamint az aglikon szerkezeti elemeinek gátlásra gyakorolt hatását is.<sup>19</sup> A legjobb eredményeket a *C*-glükozil származékok körében érték el. Jelenleg nyolc olyan molekula ismert, melyek bekerültek a klinikai kipróbálás III. fázisába, és ebből hat már engedélyezett, forgalomban lévő gyógyszerhatóanyag.<sup>17,20,21</sup> A dapagliflozin 2014 augusztusa óta Magyarországon is támogatással kapható antidiabetikum.

#### 4. Protein-tirozin foszfatáz 1B inhibitorok

Az inzulinra fókuszáló terápiás lehetőségek közül az inzulin érzékenyítő, illetve az inzulin kiválasztást serkentő szerek

4. Táblázat. Szénhidrát alapú PTP1B inhibitorok

Sor-szám	<i>O</i> -Glükozidok	IC <sub>50</sub> ([μM])	Sor-szám	<i>C</i> -Glükozil vegyületek	IC <sub>50</sub> ([μM])
1.		0.19	5.		4.8 <sup>25</sup>
2.		4.8	6.		0.62
3.		5.1	7.		0.77
4.		1.6 <sup>24</sup>	8.		100 % gátlás 50 μM koncentrációban

kutatása mellett egy harmadik irányt jelenthet a hormonhatás javítása az inzulinszignál megerősítésével.<sup>9,22</sup> A jelátviteli folyamat a hormon inzulinreceptorhoz történő kötődésével indul, melynek hatására a receptor autofoszforiláció révén aktiválódik és aktiválja az inzulinreceptor szubsztrátot. Ezt követően egy foszforolitikus kaszkád folyamat indul be, melynek eredményeként megkezdődik a glikogén szintézise.<sup>9,23</sup> Ez a folyamat természetesen a vércukorszinttől függően több irányból is befolyásolható.<sup>9,22</sup> Az egyik ilyen szabályozó enzim a negatív hatást kifejtő protein tirozin foszfatáz 1B (PTP1B), mely szükség esetén az inzulinreceptor, illetve a szubsztrát inaktiválásával szorítja vissza a glikogén szintézist.<sup>23</sup> Az enzim gátlása ezzel ellentétes hatást válthat ki, ami elősegítheti a vérben felhalmozódott szabad glükóz beépülését a glikogénbe. A PTP1B inhibitorai elsősorban foszforsav, karbonsav, szulfonsav tartalmú aromás és heteroaromás kismolekulák, valamint természetes szterán vázas vegyületek.<sup>23</sup> Néhány szénhidrát származék pl. természetes és szintetikus *O*-glikozidok (4. táblázat, 1-4. sor), *C*-glikozil-kinonok és rokon vegyületeik (5-7. sor), valamint mangiferin származékok (8. sor) esetén is kimutattak azonban jó gátló hatásokat.<sup>23-25</sup>

## 5. Glikogén foszforiláz inhibitorok

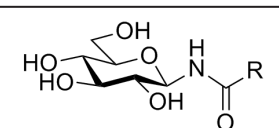
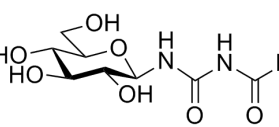
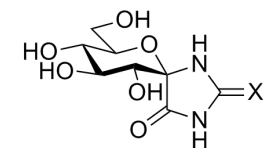
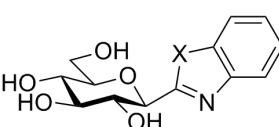
A máj glükóztermelésének túlműködése meghatározó tényező a II. típusú cukorbetegség vércukorszintjének alakulásában. Ebből adódóan terápiás lehetőségként az is felmerült, hogy a vér-glükóz koncentráció csökkentéséhez a máj szénhidrát anyagcserét szabályzó enzimeit és hormonjait kell megcélolni.<sup>22</sup> Ilyen irányban az egyik ígéretes molekuláris célpont a glikogén foszforiláz enzim (GP), mely a fő glükóztermelő folyamat, a glikogén lebontás (glikogenolízis) sebesség-meghatározó lépését (glikogén → glükóz-1-foszfát) katalizálja.

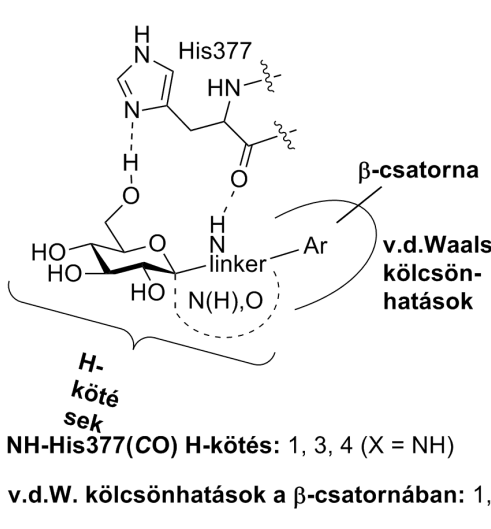
A fehérje-krisztallográfiás vizsgálatoknak köszönhetően mind a májból, mind az izomból származó GP enzimek aminosav szekvenciája és kötőhelyei jól ismertek, ami lehetőséget ad szerkezet alapú inhibitor-tervezésre.<sup>26-29</sup> Emellett az ígéretes vegyületek kiválasztásában számítógépes dokkolásos technikák is segítséget nyújthatnak.<sup>30</sup> A GP gátlószerek igen változatos szerkezetű molekulák,<sup>27,28</sup> melyek közül az egyik legjelentősebb vegyületcsoportot az enzim katalitikus helyére kötődő glükózsármazékok teszik ki.<sup>31,32</sup> A glükóz a GP egyik természetes inhibitora, mely önmagában gyenge kompetitív gátlószert ( $\alpha$ -anomer:  $K_i = 1700 \mu\text{M}$ ;  $\beta$ -anomer:  $K_i = 7400 \mu\text{M}$ ).<sup>33</sup> Az erősebb inhibíció elérésére elsősorban az anomer szénatomon szubsztituált glükózsármazékok hatásait tanulmányozzák.<sup>32</sup>

Az első jelentős sikereket az *N*-acil- $\beta$ -D-glükopiranozil-aminok (5. táblázat, 1. sor), *N*-acil-*N'*- $\beta$ -D-glükopiranozil-karbamidok (2. sor), glükopiranozilidén-spiro(tio)hidantoinok (3. sor), illetve a *C*- $\beta$ -D-glükopiranozil-benzazol származékok (4. sor) jelentették.

Ezeknek a vegyületeknek a röntgenkrisztallográfiás vizsgálatai értékes információkat szolgáltatnak a szerkezet-hatás összefüggések mélyebb megértéséhez is.<sup>27,28</sup> Az enzim-inhibitor komplexek stabilitásához döntően hozzájárulnak a cukorgyűrű, valamint az aglikon heteroatomjai és az aktív centrum aminosav egységei között kialakuló közvetlen vagy szerkezeti vízmolekulák által közvetített H-kötések. Kiemelt jelentőséggel bír egy olyan NH-csoport jelenléte az aglikonban, mely az enzim His377-es karbonilcsoportjával közvetlen H-hidat tud létrehozni (vázlatosan ld. az 5. táblázatban). Egy ilyen jellegű kölcsönhatás lehetősége, mint azt a benzotiazol és benzimidazol példája is mutatja (5. táblázat, 4. sor), akár egy nagyságrendbeli javulást is eredményezhet a gátló hatásban. Egy láncvégi aromás

5. Táblázat. A glükózanalog GP inhibitorok vezérmolekulái és gátló hatásuk nyúl vázizom glikogén foszforiláz *b* (RMGPb)\* enzimmel szemben<sup>28,32</sup>

Sor-szám	Vegyület	$K_i$ [ $\mu\text{M}$ ]
1.		R = CH <sub>3</sub> 32 R = 2-naftil 10 R = 2-naftil 13
2.		R = 2-naftil 0.35
3.		X = O 3.1 X = S 4.2 X = S 5.1
4.		X = S 229 X = S 76 X = NH 11 X = NH 8.6



\* RMGPb: gyakori teszt enzim, melynek aminosav szekvenciája a fehérje egészére nézve 80 %-os, míg a katalitikus centrumra vonatkozóan teljes egyezést mutat az emberi máj enzimével.<sup>26</sup>



szubsztituens szintén kedvezően befolyásolja az inhibíciót azáltal, hogy az enzim ún.  $\beta$ -csatornájában van der Waals kölcsönhatásokat kialakítva segíti az adott molekula kötődését. Az acil-karbamidok kapcsán az is megerősítést nyert, hogy egy jól megválasztott kötőelem esetében egy megfelelő méretű és orientációjú aromás csoporttal (jellemzően a 2-naftil csoport) akár az NH-His377(CO) típusú H-kötés hiánya is ellensúlyozható.

A fenti vezérmolekulák előnyös szerkezeti elemeinek figyelembevételével az elmúlt években újabb, jelentős hatású glükózanalóg vegyületek szintézisére került sor.

A glükopiranozilidén-spiro-heterociklusok körében folytatott további vizsgálatok vezettek a nanomólos tartományban gátló spiro-izoxazolinok<sup>34</sup> (6. táblázat, 1. sor) és -oxatiazolok<sup>35</sup> (2. sor) felfedezéséhez.

**6. Táblázat.** A leghatásosabb glükopiranozilidén-spiro-heterociklusok és gátló hatásuk RMGPb enzimmel szemben

Sor-szám	Vegyület	$K_i$ [ $\mu$ M]
1.		0.63 <sup>34</sup>
2.		0.16 <sup>35</sup>

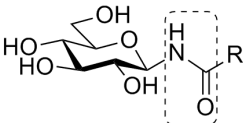
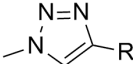
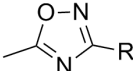
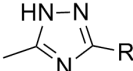
Az *N*-acil-glükopiranozil-aminokhoz és -karbamidokhoz kapcsolódóan egy kiterjedt vizsgálatsorozat indult el a vegyületek NHCO egységeinek heterociklusos bioizoszterekkel történő szisztematikus helyettesítésére. A tervezett azol-tartalmú vegyületek közül számos molekula szintézise már megvalósult,<sup>36-48</sup> melyek között szintén találhatók jó gátló tulajdonsággal rendelkező vegyületek.

A 7. táblázatban a glükopiranozil-amidok NHCO-csoportjának cseréjével nyert leghatásosabb heterociklusok láthatók. Az enzimkinetikai eredmények alapján az 1,2,3-triazolok (2. sor) a megfelelő amidokkal egyenértékű inhibitorok.<sup>38,39</sup> Ezen kívül a röntgenkristallográfiás vizsgálatok azt is alátámasztották, hogy a két vegyülettípus kötődési módjában is nagyfokú hasonlóság mutatkozik.<sup>38</sup> A C-glikozil-heterociklusok közül az 1,2,4-oxadiazol<sup>40</sup> (3. sor) valamivel jobb gátló hatást mutatott, mint a megfelelő amid származék (1. sor), az analóg szerkezetű 1,2,4-triazol (4. sor) pedig már egy nagyságrenddel aktívabb.<sup>44,46</sup> Ez az új, nanomólos gátlási állandóval rendelkező vegyület a 2-naftoil-karbamiddal (5. táblázat, 2. sor) és a 6. táblázatban bemutatott két spiro vegyülettel együtt a jelenleg ismert legjobb glükózanalóg GP inhibitor.

Az acil-karbamidok „harmadik” amid egységének oxadiazolokkal<sup>47</sup> (8. táblázat, 1-3. sor), valamint 1,2,4-triazollal<sup>48</sup> (4. sor) történő helyettesítése közepes aktivitású inhibitorokat eredményezett, melyek közül

a legjobbnak a számítógépes dokkolásos kísérletekkel is előre jelzett 1,2,4-triazol származék bizonyult.<sup>48</sup> Ezekkel a molekulákkal kapcsolatban azt is megmutatták, hogy a vegyületek megfelelnek a gyógyszeryszerűség követelményeinek.<sup>47,48</sup>

**7. Táblázat.** A leghatásosabb  $\beta$ -D-glükopiranozil-azolok és gátló hatásuk RMGPb enzimmel szemben ( $K_i$  [ $\mu$ M])

Sor-szám		R = 2-naftil
1.		13 <sup>38</sup>
Izosztér helyettesítő		
2.		16 <sup>38</sup> 36 <sup>39</sup>
3.		2.4 <sup>40</sup>
4.		0.41 <sup>44,46</sup>

Az enzimkinetikai vizsgálatok mellett néhány glükózanalóg inhibitor hatását *in vivo* körülmények között is tesztelték. Diabéteszes patkányokkal végzett kísérletekben a tioidantoin esetében igazolni tudták a vegyület vércukorszint csökkentő hatását.<sup>49</sup> Májsejtekkel és egerekkel végzett kísérletekben az *N*-(3,5-dimetil-benzil)-*N'*-( $\beta$ -D-glükopiranozil)-karbamid ( $K_i$  = 0.93  $\mu$ M) amellelt, hogy javította a glükóz érzékenységet, további előnyösnek vélt metabolikus változásokat (UCP2 szint emelkedés, mTORC2 komplex indukció) is előidézt.<sup>50</sup>

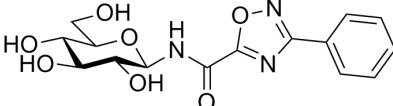
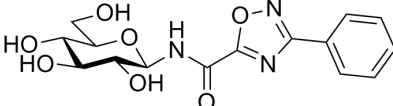
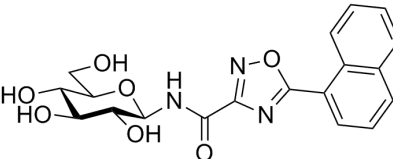
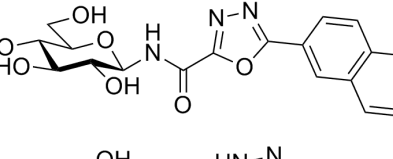
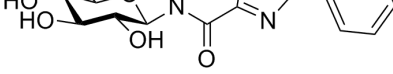
## 6. Összegzés

Az áttekintés a szénhidrátokra épülő antidiabetikumok kutatását mutatja be. A klinikai kezelések során alkalmazott vércukorszint csökkentő terápiák nyolc fő iránya közül kettő, az  $\alpha$ -glükoszidáz gátlás és az SGLT2 inhibíció szénhidrát alapú gyógyszerekre épül. Az utóbbi a II. típusú cukorbetegség kezelésében az elmúlt évek egyik legnagyobb sikere, mivel alig három év alatt hat SGLT2 inhibitor került a piacra, és további vegyületek állnak még klinikai kipróbálás alatt. További ígéretes, cukorszármazékokat is vizsgáló terápiás lehetőségek, a protein tirozin foszfatáz 1B enzim, valamint a glikogén foszforiláz enzim gátlásán alapulnak, melyek a jövőben további sikereket hozhatnak a II. típusú cukorbetegség elleni küzdelemben.

## Köszönetnyilvánítás

A cikk megírását az Országos Tudományos Kutatási Alapprogramok támogatta (OTKA 105808).

8. Táblázat. N-(β-D-Glükopiranozil)-azolkarboxamidok, mint gyógyszertári molekulák<sup>47,48</sup>

Sorszám		K <sub>i</sub> [μM] <sup>a</sup>	Szabályok megsértése <sup>b</sup>	
			Lipinski <sup>c</sup>	Jorgensen <sup>d</sup>
1.		104	0	1
2.		33	0	0
3.		30	0	0
4.		1	1	1

<sup>a</sup> Gátló hatás RMGPb enzimmel szemben.  
<sup>b</sup> A szabályokat az ismert gyógyszermolekulák ADMET (absorption, distribution, metabolism, excretion, toxicity) tulajdonságai alapján állították fel.  
<sup>c</sup> Lipinski szabályok: 1) M<sub>r</sub> < 500 Da; 2) H-kötés donor atomok száma ≤ 5; 3) H-kötés akceptor atomok száma ≤ 10; 4) log P(o/v) < 5 (a ligandum megoszlása oktanol-víz elegyben).  
<sup>d</sup> Jorgensen szabályok: 1) Caco-2 sejt permeabilitás > 22 nm s<sup>-1</sup> (bél-vér határfelület modellezés); 2) log S > -5.7 (vízoldhatóság); 3) primer metabolitok száma < 7.

## Hivatkozások

- International Diabetes Federation, *IDF Diabetes Atlas*; 6. Ed., Brussels, Belgium, **2013**. <http://www.idf.org/diabetesatlas> Megtekintés időpontja: 2014.03.01.
- Saltiel, A. R.; Kahn, C. R. *Nature* **2001**, *414*, 799-806.
- Cavaiaola, T. S.; Edelman, S. *Clin. Ther.* **2014**, *36*, 1275-1289.
- DeFronzo, R. A. *Diabetes* **2009**, *58*, 773-795.
- Bailey, C. J. *Trends Pharmacol. Sci.* **2011**, *32*, 63-71.
- Israili, Z. H. *Am. J. Therapeut.* **2011**, *18*, 117-152.
- Jones, R. M., Ed. *New Therapeutic Strategies for Type 2 Diabetes: Small Molecule Approaches*; Royal Society of Chemistry, 2012.
- Fonseca, V. A. *Clin. Ther.* **2014**, *36*, 477-484.
- Moller, D. E. *Nature* **2001**, *414*, 821-827.
- Somsák, L.; Bokor, É.; Czifrák, K.; Juhász, L.; Tóth, M. In *Topics in the Prevention, Treatment and Complications of Type 2 Diabetes*; Zimring, M. B. Ed.; InTech Open Access Publisher: Rijeka, **2011**; pp. 103-126.
- Lillelund, V. H.; Jensen, H. H.; Liang, X.; Bols, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 515-553.
- de Melo, E. B.; Gomes, A. d. S.; Carvalho, I. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10277-10302.
- Bras, N. F.; Cerqueira, N. M. F. S. A.; Ramos, M. J.; Fernandes, P. A. *Expert Opin. Ther. Patents* **2014**, *24*, 857-874.
- Tundis, R.; Loizzo, M. R.; Menichini, F. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2010**, *10*, 315-331.
- Kuriyama, C.; Kamiyama, O.; Ikeda, K.; Sanae, F.; Kato, A.; Adachi, I.; Imahori, T.; Takahata, H.; Okamoto, T.; Asano, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 7330-7336.
- Mohan, S.; Eskandari, R.; Pinto, B. M. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 211-225.
- Nauck, M. A. *Drug Design Dev. Ther.* **2014**, *8*, 1335-1380.
- Ehrenkranz, J. R. L.; Lewis, N. G.; Kahn, C. R.; Roth, J. *Diabetes-Metab. Res. Rev.* **2005**, *21*, 31-38.
- Washburn, W. N. In *New Therapeutic Strategies for Type 2 Diabetes: Small Molecule Approaches*; Jones, R. M. Ed.; Royal Society of Chemistry, **2012**; pp. 29-87.
- Poole, R. M.; Prossler, J. E. *Drugs* **2014**, *74*, 939-944.
- Markham, A.; Elkinson, S. *Drugs* **2014**, *74*, 945-950.
- Morral, N. *Trends Endocrin. Metab.* **2003**, *14*, 169-175.
- He, R.; Zeng, L.-F.; He, Y.; Zhang, Z.-Y. In *New Therapeutic Strategies for Type 2 Diabetes: Small Molecule Approaches*; Jones, R. M. Ed.; Royal Society of Chemistry, **2012**; pp. 142-176.
- Fürstner, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 943-958.
- Praly, J. P.; He, L.; Qin, B. B.; Tanoh, M.; Chen, G. R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7081-7085.
- Oikonomakos, N. G. *Curr. Protein Pept. Sci.* **2002**, *3*, 561-586.
- Oikonomakos, N. G.; Somsák, L. *Curr. Opin. Invest. Drugs* **2008**, *9*, 379-395.
- Somsák, L.; Czifrák, K.; Tóth, M.; Bokor, É.; Chrysina, E. D.; Alexacou, K. M.; Hayes, J. M.; Tiraidis, C.; Lazoura, E.; Leonidas, D. D.; Zographos, S. E.; Oikonomakos, N. G. *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 2933-2983.
- Chrysina, E. D.; Chajistamatiou, A.; Chegkazi, M. *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 2620-2629.
- Hayes, J. M.; Leonidas, D. D. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2010**, *10*, 1156-1174.
- Praly, J. P.; Vidal, S. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2010**, *10*, 1102-1126.
- Somsák, L. *Compt. Rend. Chimie* **2011**, *14*, 211-223.

33. Oikonomakos, N. G.; Kontou, M.; Zographos, S. E.; Tsitoura, H. S.; Johnson, L. N.; Watson, K. A.; Mitchell, E. P.; Fleet, G. W. J.; Son, J. C.; Bichard, C. J. F.; Leonidas, D. D.; Acharya, K. R. *Eur. J. Drug Metabol. Pharmacokin.* **1994**, 185-192.
34. Benlifa, M.; Hayes, J. M.; Vidal, S.; Gueyrard, D.; Goekjian, P. G.; Praly, J.-P.; Kizilis, G.; Tiraidis, C.; Alexacou, K.-M.; Chrysina, E. D.; Zographos, S. E.; Leonidas, D. D.; Archontis, G.; Oikonomakos, N. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 7368-7380.
35. Somsák, L.; Nagy, V.; Vidal, S.; Czifrák, K.; Berzsényi, E.; Praly, J.-P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 5680-5683.
36. Benlifa, M.; Vidal, S.; Fenet, B.; Msaddek, M.; Goekjian, P. G.; Praly, J.-P.; Brunyánszki, A.; Docsa, T.; Gergely, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4242-4256.
37. Benlifa, M.; Vidal, S.; Gueyrard, D.; Goekjian, P. G.; Msaddek, M.; Praly, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6143-6147.
38. Chrysina, E. D.; Bokor, É.; Alexacou, K.-M.; Charavgi, M.-D.; Oikonomakos, N. G.; Zographos, S. E.; Leonidas, D. D.; Oikonomakos, N. G.; Somsák, L. *Tetrahedron: Asymm.* **2009**, 20, 733-740.
39. Bokor, É.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 1171-1180.
40. Tóth, M.; Kun, S.; Bokor, É.; Benlifa, M.; Tallec, G.; Vidal, S.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L.; Praly, J.-P. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 4773-4785.
41. Kun, S.; Nagy, G. Z.; Tóth, M.; Czece, L.; Nguyen van Nhien, A.; Docsa, T.; Gergely, P.; Charavgi, M.-D.; Skourti, P. V.; Chrysina, E. D.; Patonay, T.; Somsák, L. *Carbohydr. Res.* **2011**, 346, 1427-1438.
42. Szöcs, B.; Tóth, M.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L. *Carbohydr. Res.* **2013**, 381, 187-195.
43. Tóth, M.; Szöcs, B.; Kaszás, T.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L. *Carbohydr. Res.* **2013**, 381, 196-204.
44. Bokor, É.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L. *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, 4, 612-615.
45. Bokor, É.; Fekete, A.; Varga, G.; Szöcs, B.; Czifrák, K.; Komáromi, I.; Somsák, L. *Tetrahedron* **2013**, 69, 10391-10404.
46. Kun, S.; Bokor, É.; Varga, G.; Szöcs, B.; Páhi, A.; Czifrák, K.; Tóth, M.; Juhász, L.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 76, 567-579.
47. Polyák, M.; Varga, G.; Szilágyi, B.; Juhász, L.; Docsa, T.; Gergely, P.; Begum, J.; Hayes, J. M.; Somsák, L. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 5738-5747.
48. Begum, J.; Varga, G.; Docsa, T.; Gergely, P.; Hayes, J. M.; Juhász, L.; Somsák, L. *Med. Chem. Commun.* **2015**, 6, 80-89.
49. Docsa, T.; Czifrák, K.; Hüse, C.; Somsák, L.; Gergely, P. *Mol. Med. Rep.* **2011**, 4, 477-481.
50. Nagy, L.; Docsa, T.; Szántó, M.; Brunyánszki, A.; Hegedős, C.; Márton, J.; Kónya, B.; Virág, L.; Somsák, L.; Gergely, P.; Bai, P. *PLOS ONE* **2013**, 8, e69420.

## Antidiabetic sugar derivatives

This paper provides an overview of antidiabetic research based on carbohydrate derivatives. Two of the currently applied eight anti-hyperglycemic therapeutic strategies, the inhibition of  $\alpha$ -glucosidase enzymes and that of sodium dependent glucose co-transporter 2 (SGLT2), are based on sugar-derived drugs. The emergence of the latter method can be considered as a great success

in the medication of patients with type II diabetes. In the last three years six SGLT2 inhibitors became marketed drugs and further molecules are in clinical trials. Anti-hyperglycemic potential of other sugar derivatives is also under investigation in relation to the inhibition of protein tyrosine phosphatase 1B and glycogen phosphorylase enzymes, and these approaches may be expected to provide new means in combating type II diabetes.



# Gyógyhatású szénhidrátok – a véralvadásgátlástól a géncsendesítésig

HERCZEG Mihály,<sup>a</sup> CSÁVÁS Magdolna,<sup>a</sup> BEREZKI Ilona,<sup>a</sup> MEZŐ Erika,<sup>a,b</sup> ESZENYI Dániel,<sup>a,b</sup>  
KICSÁK Máté,<sup>a</sup> HADHÁZI Ádám,<sup>a</sup> TOLLAS Szilvia,<sup>a</sup> VARGA Eszter,<sup>a</sup> SZILÁGYI Eszter,<sup>a</sup>  
MOLNÁR J. Dénes,<sup>a</sup> BEGE Miklós,<sup>a</sup> PÉNZES András,<sup>a</sup> HERCZEGH Pál<sup>a</sup> és BORBÁS Anikó<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Debreceni Egyetem, GYTK, Gyógyszerési Kémia Tanszék, Egyetem tér 1., 4032 Debrecen, Magyarország

<sup>b</sup>Debreceni Egyetem, TTK, Szerves Kémia Tanszék, Egyetem tér 1., 4032 Debrecen, Magyarország

## 1. Bevezetés

A sejtfelszíni oligoszacharidok kulcsszerepet játszanak a biológiai jelek továbbításában, különböző normális és patológiás felismerési folyamatokban, így például a sejt-sejt kommunikációban, az immunválasz kiváltásában, bakteriális és vírális fertőzésekben, kardiovaszkuláris és gyulladásos betegségekben, a rákos áttétek kialakulásában. Ezeknek a folyamatoknak a molekuláris részleteit azonban sok esetben nem ismerjük elég pontosan, a bennük résztvevő oligo- és poliszacharidok heterogenitása és lenyűgöző mértékű szerkezeti változatossága ugyanis olyan szintetikus és analitikai problémákat vet fel, amelyek megoldására még mindig nem elégségesek az eszközeink és módszereink. Míg a nukleinsavak és peptidek automatizált szekvenálása és szintézise rég megoldott, a glikokonjugátumok szénhidrát részének szekvenálása és a szilárd fázisú automatizált oligoszacharid-szintézis csak az utóbbi évtizedre vált elérhetővé, és alkalmazhatóságuk erősen korlátozott. Ez az egyik oka annak, hogy a szénhidrát-alapú gyógyszerkutatásban kevés a látványos eredmény. A megfelelő hatékonyságú és stabilitású szénhidrát gyógyszerjelöltek kifejlesztésénél további problémát jelent a glikozidos kötések savas és enzimatis hidrolízissel szembeni érzékenysége, valamint az, hogy a szénhidrátok jellemzően csak kis energiájú kölcsönhatások kialakítására képesek. Mindezek alapján érthető, hogy az intenzív kutatómunka ellenére csak nagyon kevés szénhidrát-tartalmú hatóanyag van jelen a gyógyszerpiacon.<sup>1,2</sup>

A szénhidrátokban azonban vitathatatlanul óriási diagnosztikai és terápiás lehetőségek rejlenek, és ezek mind teljesebb felderítése és kiaknázása a glikokémikusok és glikobiológusok egyik legfontosabb feladata. Elsőrendű cél a szintetikus és analitikai eszköztár további fejlesztése, pontosan ismert szerkezetű oligoszacharidok szintézise, illetve biológiai környezetben stabil szénhidrát-mimetikumok megtervezése és előállítása, majd ezek felhasználásával a szénhidrátok biológiai szerepének további vizsgálata, a hatásért felelős szerkezetek pontos azonosítása és új terápiás célpontok meghatározása.

A Debreceni Egyetemen Bognár Rezső és Lipták András munkássága nyomán nagy hagyományai vannak a szénhidrát- és oligoszacharidkémiai kutatásoknak. Ezen hagyományokból táplálkozva Tanszékünk egyik kiemelt kutatási területe a gyógyhatású szénhidrát-mimetikumok

szintézise. Célunk a természetes származékoknál stabilabb és erősebb kölcsönhatásokra képes mimetikumok előállítása. Erről a területről az antikoaguláns hatású heparinoid pentaszacharidok szintézise, multivalens szénhidrát-ligandumok előállítása és új típusú mesterséges nukleozidok kutatása terén elért legújabb eredményeinket mutatjuk be röviden.

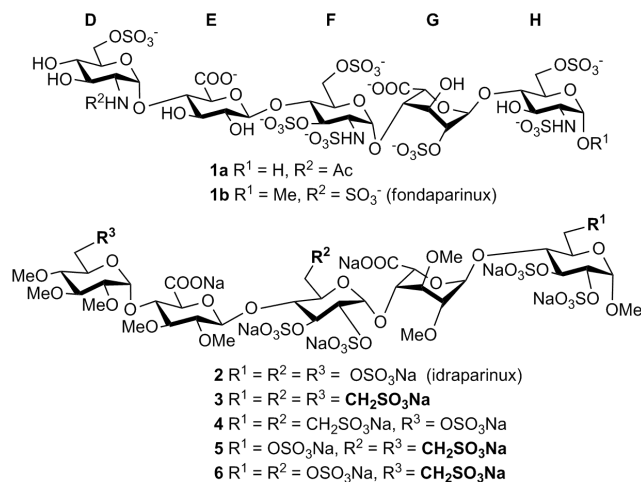
## 2. Véralvadásgátló hatású heparinoid pentaszacharid-szulfonsavak szintézise

A heparin lineáris láncú, glükózamin és hexuronsav (D-glükuronsav és L-iduronsav) egységekből váltakozva felépülő, nagymértékben szulfatált poliszacharid. Bár elsősorban véralvadásgátló hatásáról ismert, ezen kívül még nagyon sok biológiai folyamatot képes befolyásolni: nagy negatív töltéssűrűsége révén erős Coulomb-kölcsönhatásokat alakít ki különböző fehérjékkel, jelentősen módosítva működésüket. Több területen is (pl. atheroszklerózis, angiogenezis, Alzheimer-kór) intenzíven vizsgálják a heparin-alapú terápia lehetőségét, ám ezeket a kutatásokat nehezíti a poliszacharid heterogenitása. Mivel az egyes heparin láncokban a D-glükuronsav és L-iduronsav aránya, és a monoszacharid-egységek szulfatációs foka nagy eltéréseket mutat, sokszor már az is komoly nehézséget jelent, hogy a biológiai aktivitásért felelős oligoszacharid-szakasz pontos szerkezetét meg tudják határozni. Éppen ezért a változatos szerkezetű heparin-fragmentumok előállítása és széleskörű biológiai vizsgálata nagyon fontos és intenzíven művelt oligoszacharidkémiai kutatási terület.<sup>3</sup>

A heparint több mint 30 éven keresztül alkalmazták antitrombotikumként úgy, hogy sem a véralvadásgátló hatás mechanizmusát, sem a hatásért felelős egység szerkezetét nem ismerték. Ma már pontosan tudjuk, hogy a heparin alloszterikusan aktiválja a vérplazma egyik fehérjét, az antitrombint (AT), és ez az aktivált fehérje gátolja a véralvadási kaskád két proteázát, a trombint és a Xa faktort.<sup>4</sup> Az antitrombin aktiválását a poliszacharidnak egy kicsiny, öt monoszacharidból álló egysége végzi, ezt az aktív pentaszacharidot az azonosításnál alkalmazott jelölés miatt **DEF**GH egységnek nevezi a szakirodalom (1a, 1. Ábra). A hatásmechanizmus ismeretében nyilvánvalóvá vált, hogy a heterogén poliszacharid lánc nagy része közömbös az alvadásgátlás szempontjából,

\* Tel.: +36-52-512913/22475 ; fax: +36-52-512914 ; e-mail: borbos.aniko@pharm.unideb.hu

viszont szerepet játszik a mellékhatások (vérzékenység, súlyosabb esetekben thrombocytopenia) kialakulásában. Így kiemelt gyógyszerfejlesztési cél lett az antitrombin-kötő pentaszacharid kémiai szintézise. Az első szintetikus heparin pentaszacharid gyógyszer, a fondaparinux (**1b**, Arixtra®) óriási előrelépést jelentett az antitrombotikus terápiában, mert alkalmazásával a heparinnál tapasztalt mellékhatásokat szinte teljesen ki lehetett küszöbölni.<sup>4,5</sup> A vegyület bonyolult szintézise és klinikai hiányosságai (pl. rövid felezési idő, nem dóziszfüggő hatás) által indukált további kutatások elvezettek a sokkal egyszerűbb szerkezetű, glükózamin egységet nem tartalmazó szintetikus heparinoidokhoz, amelyek kiemelkedő képviselője, az idraparinux (**2**)<sup>6</sup> közel kétszer nagyobb antikoaguláns aktivitással rendelkezik, mint a fondaparinux.



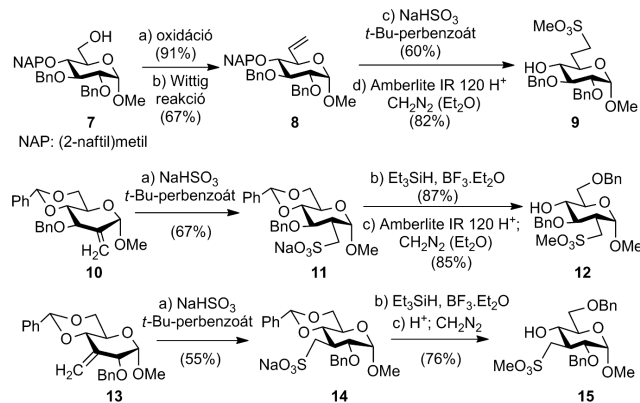
**1. Ábra.** A heparin antitrombin-kötő doménje (**1a**), a belőle kifejlesztett szintetikus véravadásgátló gyógyszer (**1b**) és a laboratóriumunkban előállított antioaguláns pentaszacharidok (**2-6**) szerkezete.

Kutatócsoportunkban új típusú antikoagulánsok kifejlesztése céljából évek óta foglalkozunk az idraparinux szulfonsav-analagonjainak szintézisével. Ennek során a pentaszacharid-antitrombin kötődésben kulcsszerepet játszó szulfát-félsztereket ( $-OSO_3^-$ ) szisztematikusan izoszter szulfonátometil-csoportokkal ( $-CH_2SO_3^-$ ) helyettesítjük, amelyek ellenállnak a szulfatázok és az észterázok hidrolitikus hatásának, így biológiai környezetben stabilabbak a szulfátésztereknél, ugyanakkor képesek az antikoaguláns aktivitáshoz szükséges erős ionos kötések kialakítására. Az elmúlt évek során a primer szulfátészterek helyettesítésével sikeresen előállítottunk egy tri- (**3**) és két diszulfonsavat (**4**, **5**), egy monoszulfonsav származékot (**6**), és a referencia molekula (**2**) szintézisére is kidolgoztunk két új szintetikus útvonalat<sup>7-14</sup> (1. Ábra). A következőkben a szintetikus munka néhány érdekesebb részletét mutatjuk be, és ismertetjük a szerkezet és az antikoaguláns hatás között eddig feltárt összefüggéseket.

## 2.1. A szulfonsav-tartalmú építőelemek előállítása

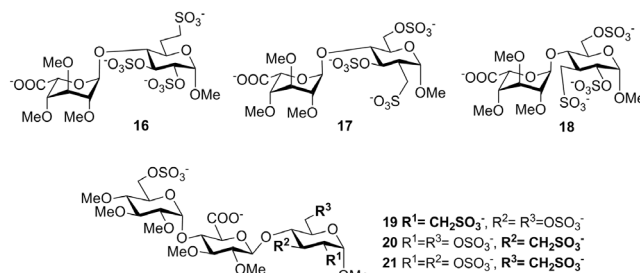
Az irodalmi előzmények hiánya miatt a szulfonátometil-csoportot tartalmazó monoszacharid-építőelemek előállítása képezte munkánk legnehezebb és legérdekesebb részét. Kezdeti célkitűzésünk az volt, hogy a glükóz egységeken mind primer, mind szekunder helyzetben végrehajtjuk a szulfátészterek cseréjét, ezért olyan módszert kerestünk,

amellyel a szulfonátometil-csoportok a cukorgyűrű C-2, C-3 és C-6 helyzetében is kialakíthatók. Erre a célra elsőként a szén-szén kettős kötésen végrehajtott gyökös  $NaHSO_3$  addíciót alkalmaztuk (2. Ábra). Az addíciós lépés előtt a megfelelően védett glükozidokon a szabad hidroxilból oxocsoportot képeztünk, majd Wittig-reakcióval kialakítottuk az exometilén-csoportot (**8**, **10** és **13**). Ezután következett a szintézis kulcslépésének számító gyökös addíció, amely minden esetben kiváló regio- és sztereoszelektivitással adta a várt szulfonsav-sókat. Ezt követően felszabadítottuk a glikozilezendő hidroxil-csoportokat, végül a szulfonsav-sókból a sav szabaddá tétele után diazometánnal végrehajtott metilezéssel szulfonsav-metilésztereket állítottunk elő (**9**, **12** és **15**).<sup>7</sup>



**2. Ábra.** Szulfonátometil-csoport kialakítása gyökös  $NaHSO_3$  addícióval.

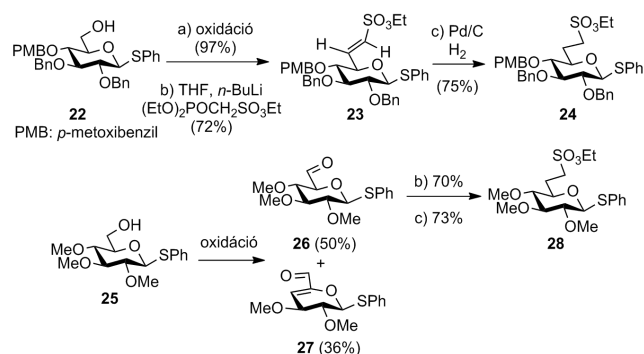
A **9**, **12** és **15** szulfonsav-észterek kiváló glikozil akceptoroknak bizonyultak, még a kis reaktivitású uronsav-donorokkal is megfelelő affinitással reagáltak. Így előállítottuk a tervezett pentaszacharidok L-iduronsav-tartalmú diszacharid- (**16-18**) és D-glükuronsav-tartalmú triszacharid-fragmentumait (**19-21**) – ezzel elsőként szintetizáltunk olyan oligoszacharidokat, amelyek egyszerre tartalmaznak uronsav egységet és szulfonsav-csoportot is (3. Ábra).<sup>7-10</sup>



**3. Ábra.** Uronsav-tartalmú, heparinoid oligoszacharid-szulfonsavak.

A magasabb tagszámú oligoszacharidokhoz azonban új, glikozil donorként is használható, szulfonsav-tartalmú építőelemekre volt szükségünk, a metil-glikozidokat ugyanis az anomer csoport túlzott stabilitása miatt nem vagy csak nagyon rossz hozammal lehet glikozil-donorra alakítani. (Oligoszacharidok szintézise során akceptoroknak nevezzük azt a reakciópartnert, amely a hidroxil-csoportjával nukleofilként vesz részt a reakcióban, és donornak nevezzük azt a reaktánst, amely a glikozidos szénatomjával elektrofilként reagál.) Új építőelemként

tioglikozidokat kívántunk előállítani, mivel a tioglikozidok stabilak, ezért jó glikozil akceptorok, tiofil reagensekkel mégis könnyen távozásra bírható az anomer csoportjuk, így donorként is kiválóan hasznosíthatók. A tioglikozid-szulfonsavak képzéséhez azonban a  $\text{NaHSO}_3$ -addíciót nem tudtuk alkalmazni, mert a reakciót katalizáló *t*-butil-perbenzoát a tio-aglikont is oxidálta, nehezen izolálható glikozil-szulfoxidok és -szulfonok keverékét eredményezve. Modellreakciók alapján tioglikozidokon is alkalmazható módszernek bizonyult a szulfonátometilén származékot eredményező addíciós-eliminációs mechanizmusú Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) reakció. A pentaszacharid közepére beépítendő F-egységhez először a **22** származékot oxidáltuk, majd az így nyert dialdózt dietilfoszfónátometánszulfonsav-etilészterrel<sup>15</sup> reagáltatva (HWE-reakció) előállítottuk a **23** telítetlen szulfonsavetilészter származékot. A kizárólag (*E*)-izomer formában képződő olefinből katalitikus hidrogénezéssel jutottunk el a **24** molekulához (4. Ábra).

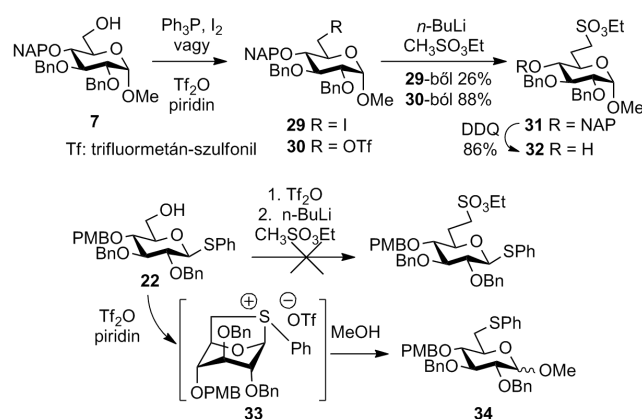


4. Ábra. Szulfonátometilézés Horner-Wadsworth-Emmons reakcióval.

Hasonló módon, de jóval szerényebb összhozammal állítottuk elő a **25** tioglikozidból a **D**-építőelemként szolgáló **28** glikozol-donort; a gyengébb kitermelés oka az volt, hogy az oxidációs lépésnél nem tudtuk kiküszöbölni a **27**-et eredményező eliminációs mellékreakciót. A HWE-reakcióval ugyan szekunder helyzetben is ki tudtuk alakítani a szulfonátometilén-csoportot, de a hidrogénezési lépésnél sem a konverzió, sem a sztereoselektivitás nem volt megfelelő, így a továbbiakban kizárólag a primer helyzetű szulfonsavat tartalmazó pentaszacharidok szintézisével foglalkoztunk. A rendelkezésünkre álló **9**, **24** és **28** építőelemek két pentaszacharid-szulfonsav szintéziséhez voltak elegendőek.<sup>11</sup>

A munka folytatásához nagy mennyiségben volt szükségünk a szulfonsav-tartalmú monoszacharidokra, ezért az eddigieknél hatékonyabb módszert kerestünk az előállításukra. Primer helyzetű metánszulfonsav-bevitellel leggyorsabb reakciót a nukleofil-csere, amely a megfelelően védett 6-hidroxi származékból (**7**) két lépésben végrehajtható (5. Ábra). A hatékonyság szempontjából kulcsfontosságúnak bizonyult a távozó csoport: a **29** 6-jód származék csak szerény konverzióval reagált a metánszulfonsav-etilészterből generált karbanionnal, a 6-*O*-trifluormetán-szulfonát (**30**) intermediereken keresztül viszont kiváló hozammal nyertük a **31** szulfonsav-etilészter származékot, majd ebből a **32** glikozil akceptort.<sup>14,16</sup> Meglepő módon a **22** tioglikozidon ez a szulfonsav-beviteli módszer nem működött. Az első lépésben képződő 6-*O*-triflát származék ugyanis a

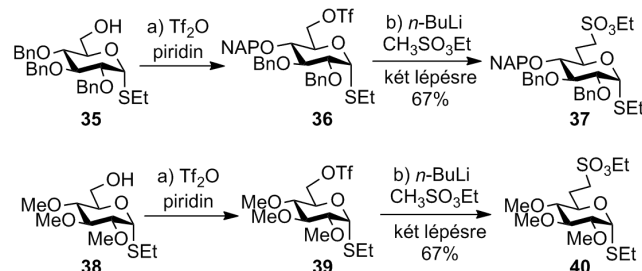
$\beta$ -helyzetű feniltio-csoport nukleofil támadása révén azonnal átalakult szulfónium-ionná (**33**); ennek az intermedierek a képződését metanol hozzáadásával igazoltuk, melynek hatására a **34** metil-glikozid képződött.<sup>16</sup>



5. Ábra. Szulfonátometil-csoport kialakítása nukleofil cserével: hatékony reakció  $\alpha$ -*O*-glikozidon és sikertelen kísérlet  $\beta$ -*S*-glikozidon.

Feltételeztük, hogy az intramolekuláris nukleofil csere csak akkor megy végbe, ha az aglikon  $\beta$ -térhelyzetű, és  $\alpha$ -tioglikozidból kiindulva elkerülhető az anomer csoport nem kívánt részvétele a reakcióban. A megfelelő  $\alpha$ -tioglikozidokon (**35**, **38**) valóban a kívánt módon játszódott le a szulfonátometil-csoport bevitele (6. Ábra). A primer hidroxilokból képezett triflát-észtereket (**36**, **39**) litiált metánszulfonsav-etilészterrel reagáltatva kiváló hozammal nyertük a két szulfonsav-tartalmú glikozil donort (**37**, **40**).

Miután sikerült hatékony módszerrel nagy mennyiségben előállítani a 6-dezoxi-6-szulfonátometil tartalmú **D**-, **F**- és **H**-építőelemeket, hozzáláttunk a tervezett pentaszacharid szulfonsavak szintéziséhez.



6. Ábra. Szulfonátometil-csoport kialakítása nukleofil cserével  $\alpha$ -*S*-glikozidokon.

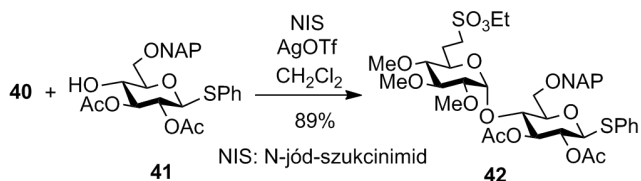
## 2.2. A pentaszacharidok szintézise

A pentaszacharidok szintézisére kipróbált többféle reakciót közül a leghatékonyabbnak azt találtuk, amikor az uronsavak prekursorait, a **D**-glükózt és **L**-idózt használtuk a glikozilezésekben, és a prekursorokat oligoszacharid-szinten oxidáltuk uronsavvá. A pentaszacharid vázat minden esetben [2+3] blokk-szintézissel, a megfelelően védett **DE** diszacharid donorok és **FGH** triszacharid akceptorok össze-kapcsolásával állítottuk elő. A szintézis során acetyl-csoporttal védjük azokat a hidroxilokat, amelyek a végtermékben metil-éter formában vannak, míg a szulfatálendő hidroxilokon benzil-éter védőcsoportokat



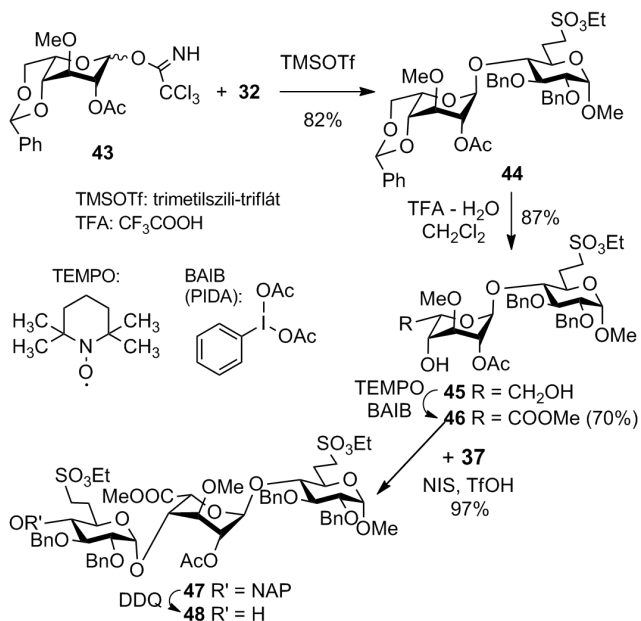
alkalmaztunk. Ezek a védőcsoportok egyúttal biztosították a glikozilezési lépések megfelelő sztereoselektivitását is: a C-2 helyzetű észterek az 1,2-transz-, az éterek pedig az 1,2-cisz-glikozidos kötések kialakulását segítették elő. Időleges hidroxil védőcsoportként 2-naftilmetil-étert alkalmaztunk, amely szelektíven eltávolítható mind az acetyl-, mind a benzil-csoportok mellől. A szintézis részleteit a pentaszacharid triszulfonsav (**3**) előállításán keresztül mutatjuk be.

A **41** tioglikozidot használtuk az **E**-uronsav egység prekursoraként, amit a **40** tioglikoziddal glikozileztünk.<sup>14</sup> A két tioglikozid közül az éter védőcsoportokat viselő, ezért reaktívabb **40** származék kemoselektív aktiválásával képeztük a **42** diszacharidot. A **40** vegyület C-2 éter védőcsoportja nem-résztevő tulajdonságával elősegítette a kívánt 1,2-cisz ( $\alpha$ -D konfigurációjú) interglikozidos kötés kialakulását (7. ábra).



7. Ábra. A DE diszacharid donor előállítása kemoselektív glikozilezéssel.

A szulfonsavtartalmú **32** glikozil akceptor és a **43** L-idopiranozil-imidát donor reakciójával állítottuk elő a teljesen védett **44** diszacharidot. Ebben az esetben a donor C-2 résztvevő csoportja biztosította a kívánt 1,2-transz ( $\alpha$ -L konfigurációjú) glikozidos kötés kialakulását a **G** és **H** egység között (8. ábra). Ezután az időz részről eltávolítottuk

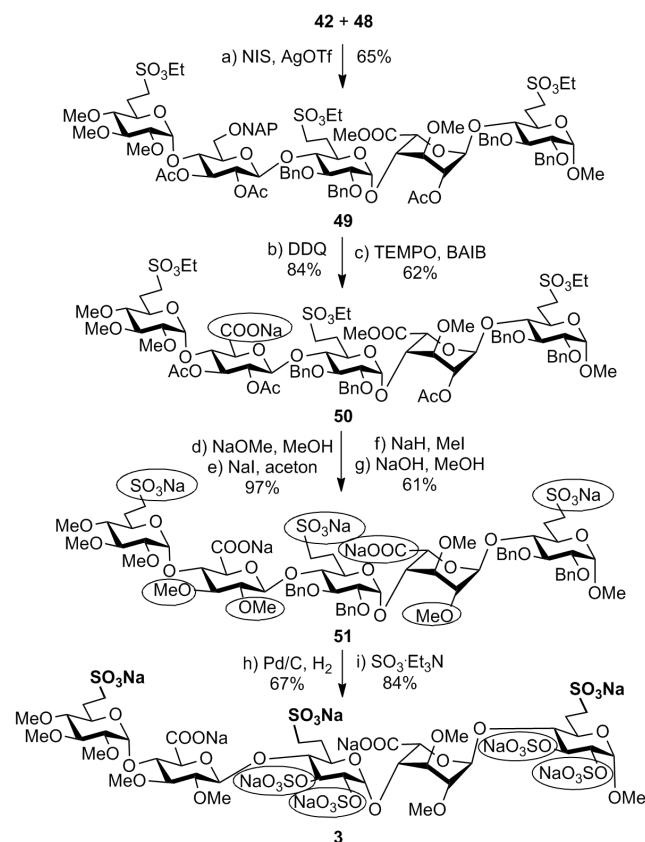


8. Ábra. Az FGH tiszacharid akceptor szintézise.

a 4,6-benzilidén acetált, majd a **45** diolból TEMPO (tetrametilpiperidin-1-oxil) és BAIB (bisz-acetoxijódbenzol) reagensekkel végzett szelektív gyökös oxidációval képeztük az L-iduronsav-tartalmú **46** diszacharid

akceptort. A **46** 4'-OH származékot a **37** szulfonsav-tartamú **F** építőelemmel glikozilezve nyertük a **47** triszacharidot, amelyből a 2-naftilmetil-éter (NAP) oxidatív hasításával állítottuk elő a **48** akceptort.

A **42** diszacharid és a **48** triszacharid összekapcsolásával jó hozammal és teljes sztereoselektivitással nyertük a **49** védett pentaszacharidot (9. Ábra).



9. Ábra. A pentaszacharid triszulfonsav (**3**) szintézise. Az adott lépésben kialakított/átalakított csoportokat ellipszissel jelöltük.

A pentaszacharid vázon kialakítottuk az **E** glükuronsav egységet (**50**), a szulfonsav- és karbonsav-észtereket sóvá alakítottuk, az acetyl csoportokat metilre cseréltük (**51**), végül eltávolítottuk a benzilétereket, és a felszabaduló hidroxilok szulfatálásával megkaptuk a **3** pentaszacharid triszulfonsavat.<sup>11,14</sup> Hasonló módon állítottuk elő az idraparinuxot (**2**),<sup>13</sup> és a további szulfonsav származékokat (**4-6**) is, amelyek közül eddig a **2-4** vegyületekről vannak részletes biológiai és szerkezetvizsgálati eredményeink

### 2.3. Szerkezet és antikoaguláns aktivitás

A pentaszacharid szulfonsavak (**3**, **4**) antikoaguláns hatását humán plazmán végzett *in vitro* Xa faktor-gátlási vizsgálatokkal határoztuk meg, referenciaként az idraparinuxot (**2**) és a fondaparinux gyógyszermolekulát (**1**) használtuk (1. Táblázat). A pentaszacharid-diszulfonsav (**4**) kiváló anti-Xa aktivitást mutatott, kétszer aktívabbnak bizonyult mint a forgalomban lévő gyógyszer (**1**), a **3** triszulfonsav-származéknál viszont nagyon jelentős hatáscsökkenést tapasztaltunk.

**1. Táblázat.** A pentaszacharidok *in vitro* Xa-gátló hatása

Pentaszacharid	Anti-Xa aktivitás (U/mg) <sup>a</sup>
fondaparinux (1)	1195±189
idraparinux (2)	1911±193
3 triszulfonsav	384±139
4 diszulfonsav	2153±153

<sup>a</sup> Egységnyi nemzetközi heparin standard aktivitására vonatkoztatott érték.

A véralvadásgátló hatásban mutatkozó óriási különbség okait keresve NMR mérésekkel és molekuladinamikai szimulációval vizsgáltuk a szabad, és az antitrombinhoz kötött 2-4 pentaszacharidok térszerkezetét. Ezek a vizsgálatok azt mutatták, hogy az antitrombinhoz kötött pentaszacharidok térszerkezete gyakorlatilag azonos, ami érthető, hiszen a kötődéshez szükséges konformáció determinált. A 2 és 4 pentaszacharidok szabad állapotban egyetlen kitüntetett konformációt vesznek fel, ami megegyezik a kötött állapotú konformációkkal, ez magyarázza kiváló aktivitásukat. A pentaszacharid triszulfonsavnak viszont szabad állapotban két stabilis konformációja van, és ezek egyike jelentősen eltér a kötött konformációtól.<sup>17</sup> Az eltérő konformer valószínűleg nehezen tud a kötődéshez szükséges biokativ térszerkezetbe átbillenni, ez magyarázhatja a biológiai aktivitás jelentős csökkenését.

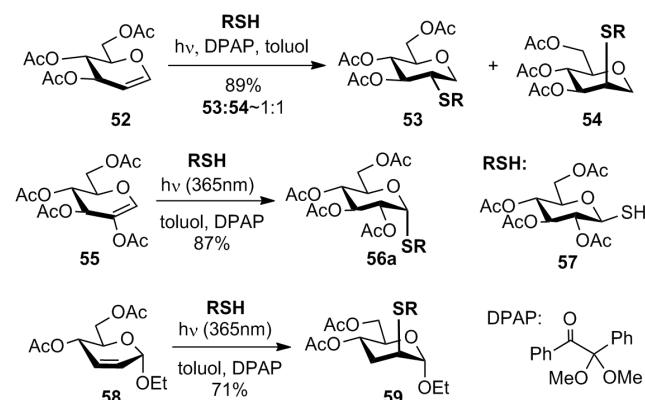
Eredményeink bizonyítják, hogy a szulfátészterek helyére beépített szulfonsav-csoportok biztosítani tudják a biológiai hatáshoz szükséges erős kötődést, ugyanakkor módosíthatják az oligoszacharid térszerkezetét, ami alapvetően befolyásolja a biológiai aktivitást. Az 5 és 6 pentaszacharid-szulfonsavak jövőbeni vizsgálatai tovább pontosíthatják ismereteinket a szerkezet és antikoaguláns hatás kapcsolatáról. A szerkezet-hatás összefüggések alaposabb megismerése más terápiás területen is segítheti a hatásos heparin származékok kifejlesztését, és felgyorsíthatja az Alzheimer-kór, a gyulladásgátlás vagy a daganatok terápiájának terén folyó heparin-alapú gyógyszerkutatótást is.

### 3. Önszerveződő multivalens rendszerek szintézise stabil glikomimetikumokból

#### 3.1. Fotokatalizált tioladdíció endociklusos kettőskötést tartalmazó szénhidrát származékokon

Az oligoszacharidok *in vivo* alkalmazása során komoly problémát jelenthet az O-glikozidos kötések hasítása glikozidázok által. Ez a probléma kiküszöbölhető az enzimatisz hidrolízisnek ellenálló szintetikus glikomimetikumokkal – ilyenek például a tioglikozidok, amelyekben a glikozidos oxigént egy kénatom helyettesíti. A tioglikozidos kötés kialakítására az utóbbi években egyre elterjedtebben alkalmazzák a terminális alkéneken lejátszódó fotokatalizált, gyökös mechanizmusú tioladdíciót, amely enyhe körülmények között bármilyen oldószerben végrehajtható gyors, regioszelektív és jó hozamú reakció.<sup>18</sup> Ezekben az eljárásokban általában 1-tiocukrokat reagáltatnak alkenil-szubsztituált (többnyire allilezett) szacharidokkal, aminosavakkal vagy peptidekkel, ami alkilszulfanil híddal összekötött mimetikumokat eredményez.<sup>19</sup>

Úgy véltük, jelentősen bővíthető a tioladdíció alkalmazási köre, ha endociklusos kettős kötésű szénhidrátokat használunk alkén partnerként, mert így a cukoregységeket közvetlenül, híd molekula beiktatása nélkül kapcsolhatjuk egymáshoz vagy más biomolekulához. Ezért megvizsgáltuk a könnyen előállítható endoglikálok és 2,3-telítetlen glikozidok fotokatalizált reakcióját különböző tiollokkal 2,2-dimetoxi-2-fenil-acetofenon (DPAP) fotoiniciátor jelenlétében.<sup>20,21</sup> Amint az 1-tioglikóz-peracetáttal (57) végzett tioladdíció példáján látható, a reakciók teljes regioszelektivitással mentek végbe (10. Ábra). A D-glükálra (52) történő addíció sajnos nem mutatott sztereoszelektivitást, az 53 és 54 diasztereomerek ~1:1 arányú, nehezen elválasztható elegyét adta. Az 55 2-acetoxi-D-glükál és az 58 2,3-telítetlen glikozid esetében viszont nagyon jó konverziót és teljes sztereoszelektivitást tapasztaltunk, ezzel elsőként mutattuk be, hogy ezek a telítetlen szénhidrátok kiváló alkén partnerek lehetnek a fotoiniciált tioladdíciós reakciókban.<sup>20</sup>



**10. Ábra.** Gyökös tioladdíció endociklusos kettős kötést tartalmazó szénhidrátokon.

Változatos szerkezetű tiollokkal reagáltatva az 55 2-acetoxi-glikált megállapítottuk, hogy a reakciónak vannak korlátai: aromás és benzil-helyzetű tiollokkal a láncközi kettős kötés nem, vagy csak kis konverzióval reagál.<sup>21</sup> Ugyanakkor alkil-tiollokkal, cukor-tiollokkal, ciszteinnel, peptidekkel jó konverzióval és mindig teljes sztereoszelektivitással megy végbe az addíció, 1,2-cisz (α-D) tioglikozidok képződését eredményezve (2. Táblázat).<sup>20,22</sup> Ez a módszer gyors, egyszerű és enyhe reakcióutat nyújt oligoszacharidok és glikokonjugátumok stabil tioglikozid mimetikumainak szintézisére.

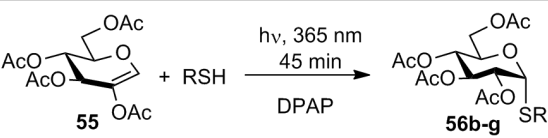

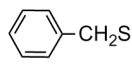
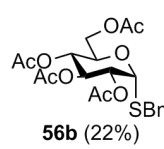
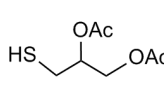
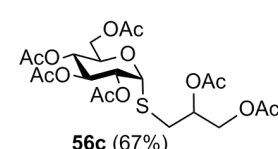
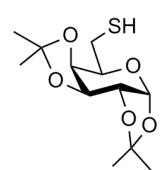
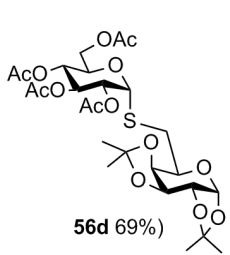
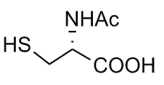
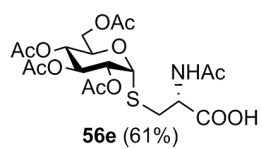
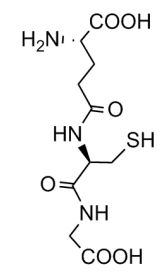
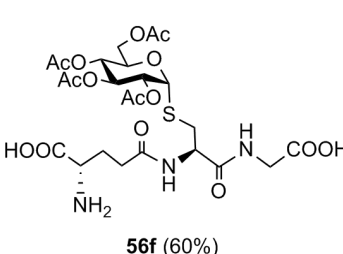
A 2,3-telítetlen glikozidok tioladdíciós reakciói is mindig teljes regio- és sztereoszelektivitással játszódtak le és kizárólag 3-dezoxi-2-S-diszacharidok képződését eredményezték.<sup>21</sup> Ez a szelektivitás lehetővé teszi α-(1→2)-S-kötésű mannobiozid mimetikumok gyors és hatékony szintézisét, amit oligomannozidok multivalens tiomimetikumainak szintézisében hasznosítottunk.

#### 3.2. Multivalens mannobiozid mimetikumok szintézise

A human immunodeficiencia vírus (HIV) számos más kórokozóhoz (pl. Ebola vírus) hasonlóan a felületén található oligomannozid struktúrák és a gazdasejt mannózkötő lektinjei közötti kölcsönhatás révén képes megfertőzni a szervezetet. A fertőzés megakadályozásának egyik módja lehet a multivalens szénhidrát ligandumokon alapuló

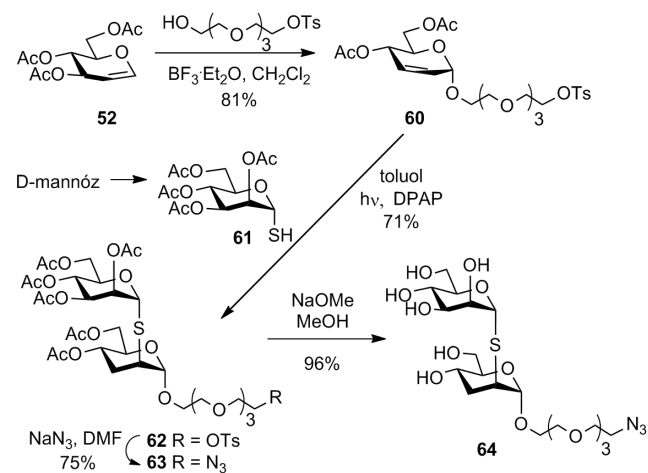
antiadhéziós terápia. Multivalens ligandumok és receptorok kölcsönhatásának átlagos szabadenergia változása gyakran nagyobb, mint a monomerek közötti kölcsönhatás mértéke. Ilyenkor szinergizmus lép fel a megsokszorozott molekulafajták között, ami ellensúlyozhatja a receptor-ligandum kölcsönhatások jellemzően kis energiáját.

2. Táblázat. Tioladdíció 2-acetoxi glikálon

RSH	Termék (hozam %)
	
	nincs reakció
	 56b (22%)
	 56c (67%)
	 56d (69%)
	 56e (61%)
	 56f (60%)

Az utóbbi időben a multivalencia eléréséhez elsősorban nem kovalens felépítésű vázhoz kötik a monomereket, hanem önszerveződő, klaszterképző vegyületeket alkalmaznak, melyek előállítása biológiailag aktív molekulák és amfifil szerkezetek összekapcsolásával történik.<sup>23</sup> Mi is ezt az elvet alkalmaztuk potenciálisan HIV-ellenes multivalens szénhidrátok előállításánál, amelyek bioaktív mannobiozid részét tioladdícióval állítottuk elő<sup>24</sup> (11. Ábra) Az **52** glikálból Ferrier-reakcióval egy hídmolekulával

ellátott 2,3-telítetlen glikozidot (**60**) állítottunk elő, amiből 1-tiomannóz-peracetáttal végrehajtott addícióval nyertük a tioglikozid kötési mannobiozid-mimetikumot (**62**). Azidképzés és Zemplén dezacetilezés után megkaptuk a lipofil hordozóhoz konjugálható hidrofíl bioaktív egységet (**64**).

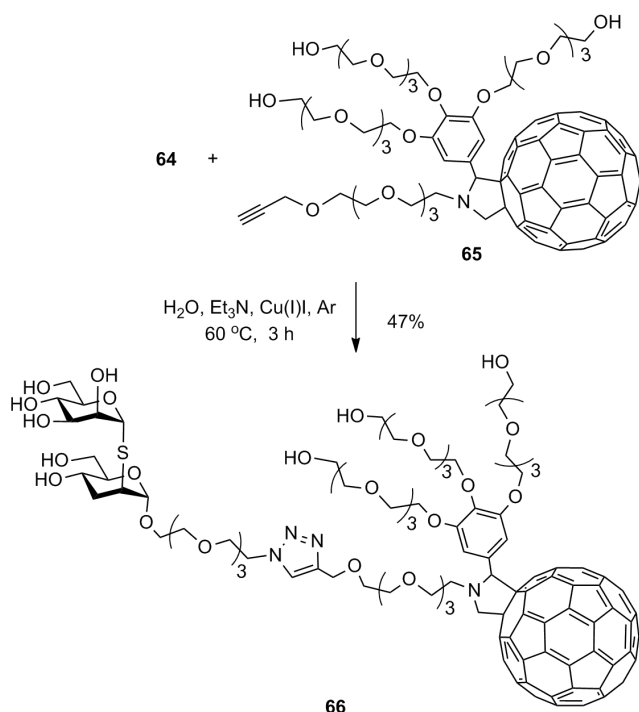


11. Ábra. Azid-alkin cikloaddícióra kész mannobiozid mimetikum szintézise tioladdícióval.

Lipofil csoportként többek között a **65**<sup>25</sup> fullerén-C<sub>60</sub> származékot választottuk, amelyet 1,3-dipoláris cikloaddícióval kapcsoltunk össze a **64** mannobiozid mimetikummal (12. ábra). A fullerén tetraetilénlikol oldalláncai biztosították a **66** végtermék megfelelő vízdoldékonyságát. A **64** vegyület felhasználásával több amfifil származékot is előállítottunk, amelyek a fényezés-fotometriás vizsgálatok szerint vízben 60-100 nm méretű multivalens aggregátumokká szerveződnek.<sup>24</sup> A származékok mannózkötő-lektinnekkel való kötődésének vizsgálata folyamatban van.

#### 4. Új típusú peptid-nukleinsavak: ciszteinil-nukleozidok szintézise és oligomerizálása

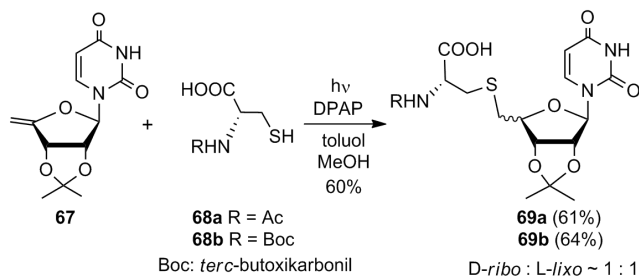
A szintetikus nukleozid származékokat széles körben használják gyógyászati célokra daganatellenes és vírusellenes szerként. A módosított nukleotidok egy intenzíven kutatott, óriási gyógyászati potenciállal bíró alkalmazási lehetősége a géncsendesítés. Géncsendesítő terápia során egy hibás vagy rosszul működő fehérje által okozott betegség gyógyítása a cél a fehérjét kódoló gén expressziójának transzkripció vagy transláció szintű, szelektív gátlásával.<sup>26</sup> Erre a célra meghatározott szekvenciájú, az adott génnel vagy az arról átíródó mRNS-sel komplementer szintetikus nukleinsav analógok használhatók. Ezekkel a mesterséges nukleinsavakkal szemben alapvető követelmény a nukleáz rezisztencia, ami biztosíthatja a hatás kifejtéséhez szükséges élettidejüket. Terápiás szempontból ígéretes származékok a peptid-nukleinsavak (PNS), amelyek különleges szerkezetükből adódóan ellenállnak mind a nukleázok, mind a proteázok litikus hatásának. Az irodalomból ismert peptid-nukleinsavakban a természetes nukleinsavak enzimatikusan hasítható cukor-foszfát gerincét egy peptidváz, leggyakrabban poli-aminoetilglicin helyettesíti, és a nukleobázisok közvetlenül ehhez a peptidvázhoz kapcsolódnak<sup>27</sup> – vagyis ezek a származékok nem tartalmaznak szénhidrátot.



12. Ábra. Aggregációra képes mannobiozid-fullerén konjugátum szintézise.

A fotokatalitikus tioladdíciós reakció felhasználásával olyan peptid nukleinsavak kifejlesztését határoztuk el, amelyek a természetes nukleinsavakban megtalálható cukor komponenst is tartalmazzák, így azoknak közelebbi szerkezeti analógjai, mint a hagyományos PNS származékok. Célunk ciszteinil-nukleozid monomerek előállítása volt, amelyekből a peptid-szintézis eszközeivel oligocisztein gerincet tartalmazó ún. cisztein-nukleinsavak nyerhetők.

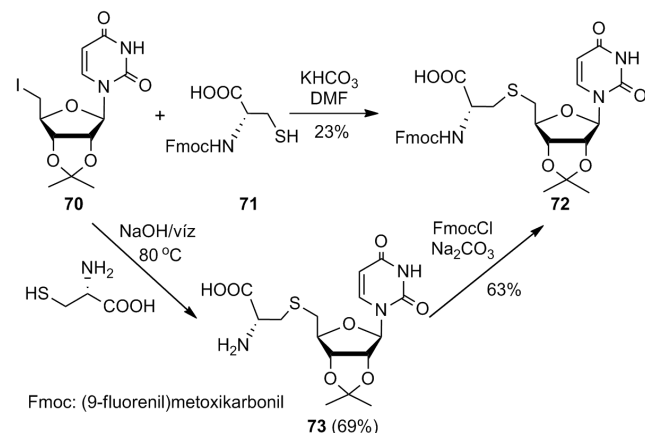
A ciszteinil-nukleozid monomerek előállításának körülményeit a legkönnyebben kezelhető nukleozidon, az uridinen dolgoztuk ki. A 4'-exometilén uridin (**67**) és a **68a** *N*-acetilcisztein reakciója a várakozásainkkal ellentétben nem mutatott sztereoselektivitást, az addíció a *D*-ribo- és *L*-lixo-konfigurációjú diasztereomerek 1:1 arányú, szétválaszthatatlan keverékét adta, és ugyanilyen eredményt kaptunk *N*-terc-butoxikarbonil-ciszteinnel is. (13. Ábra). Megvizsgáltuk, hogy a cukor részen a ciklikus izopropilidén acetál helyett acetyl vagy szilil védőcsoportot alkalmazva javítható-e a kívánt *D*-ribo-izomer hozama, de sajnos nem jártunk sikerrel.



13. Ábra. Cisztein konjugálása uridinhez fotokatalitikus tioladdícióval.

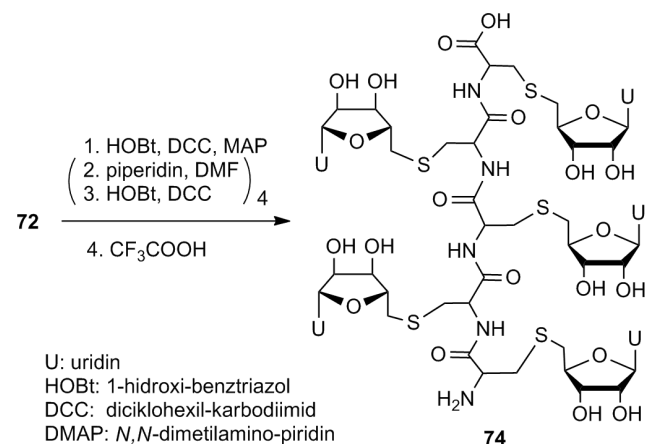
Ezt követően nukleofil szubsztitúciós reakcióval kapcsoltuk a ciszteint a ribózhhoz (14. Ábra). A **70** 5'-jód uridin és az

*N*-(fluorenil-metoxikarbonil)-cisztein reakciója kizárólag a kívánt **72** terméket adta, de rossz hatékonysággal. Alacsony hőmérsékleten kicsi volt a konverzió, magasabb hőmérséklet vagy erősebb bázis alkalmazása viszont az Fmoc csoport bomlásához vezetett. Végül a szabad ciszteinnel végrehajtott nukleofil szubsztitúció (**73**), és az Fmoc védőcsoport utólagos kialakítása bizonyult a leghatékonyabb reakcióútnak, így jó összhozammal kaptuk a szilárdfázisú peptidszintézisre alkalmas **72** ciszteinil-uridin monomert.



14. Ábra. Peptidszintézisre alkalmas ciszteinil-nukleozid szintézise.

A peptidszintézist Wang gyantán hajtottuk végre. Első lépésben a szabad karboxilcsoportot tartalmazó ciszteinil-származékot észter-kötéssel a szilárd fázishoz kötöttük, majd követték a peptidszintézis protokollját (15. Ábra). Lehasítottuk a cisztein aminocsoportjáról az Fmoc védőcsoportot, ezután a **72** származék és a megfelelő reagensek hozzáadásával kialakítottuk az első peptidkötést. A rendelkezésünkre álló monomerral még három kapcsolási ciklust tudtunk végrehajtani, így egy védett pentapeptidet kaptunk, amit vizes trifluorecetsavval lehasítottunk a gyantáról. A savas kezelés egyúttal a védőcsoportokat is eltávolította, így megkaptuk az első ciszteinil-nukleozid oligomer végtémékünket (**74**).

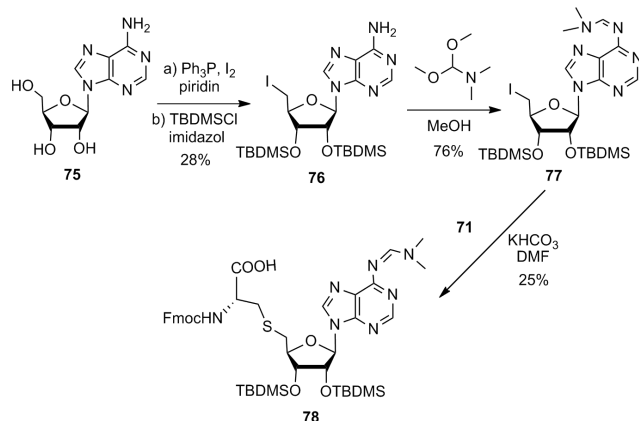


15. Ábra. Pentaciszteinil-nukleinsav előállítása Wang gyantán.

A géncsendesítéshez 21-22 tagszámú, meghatározott bázisszekvenciájú nukleinsav származék szükséges. Szilárd-fázisú vagy automatizált peptidszintézissel ez a lánc hosszúság könnyen elérhető, de valamennyi nukleobázisból elő kell állítanunk hozzá a megfelelő ciszteinil-nukleozid monomert.



A szintézist az uridin komplementer nukleozidjával, az adozinnal folytattuk (16. Ábra). Az uridinre kidolgozott szintézisút és védőcsoport-stratégia sajnos nem működött, az 5'-jód származékból a purinbázis részvételével intramolekuláris ciklizáció történt. Számos kísérlet után a peptidszintézisre alkalmas **78** ciszteinil-konjugátumot végül a következő módon állítottuk elő: a bázis aminocsoportját *N,N*-dimetilformamidin formában védjük, a ribóz részen szilil védőcsoportokat alkalmaztunk, és a **71** Fmoc-védett ciszteinnel hajtottuk végre a nukleofil szubsztitúciót.



16. Ábra. Ciszteinil-adenozin monomer előállítása

Folyamatban van a **78** ciszteinil-adenozinból homooligomer előállítása, amit a **74** származékkal való Watson-Crick hibridizációs vizsgálatokhoz kívánunk felhasználni. Megkezdjük a további ciszteinil-nukleozid monomerek előállítását, hogy megvalósíthassuk távlati célunkat, változatos bázisszekvenciájú, géncsendesítésre alkalmas cisztein-nukleinsavak kifejlesztését.

### Köszönetnyilvánítás

Köszönjük az OTKA pénzügyi támogatását, a K 62802, K 79126 és K 109208 pályázatok nélkül a kutatások nem valósulhattak volna meg. A kutatás részben a TÁMOP 4.2.4 A/2-11-1-2012-0001 azonosító számú Nemzeti Kiválóság Program – Hazai hallgatói, illetve kutatói személyi támogatást biztosító rendszer kidolgozása és működtetése országos program című kiemelt projekt keretében zajlott. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg. Köszönjük a hivatkozási listában szereplő társszerzőink értékes hozzájárulását.

### Hivatkozások

- Wong, C.-H. *Carbohydrate based Drug Discovery* 1-2, John Wiley-VCH: Weinheim, **2003**.
- Seeberger, P. H.; Werz, D. B. *Nature*, **2007**, *446*, 1046–1051.
- Miller, G. J.; Hansen, S. U.; Avizienyte, E.; Rushton, G.; Cole, C.; Jayson, G. C.; Gardiner, J. M. *Chem. Sci.*, **2013**, *4*, 3218–3222.
- van Boeckel, C. A. A.; Petitou, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3118–3133.
- Chang, C.-H.; Lico, L. S.; Huang, T.-Y.; Lin, S.-Y.; Chang, C.-L.; Arco, S. D.; Hung, S.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9876–9879.
- Westerduin, P.; van Boeckel, C. A. A.; Basten, J. E. M.; Broekhoven, M. A.; Lucas, H.; Rood, A.; van der Heiden, H.; van Amsterdam, R. G. M.; van Dinther, T. G.; Meuleman, D. G.; Visser, A.; Vogel, G. M. T.; Damm, J. B. L.; Overklist, G. T. *Bioorg. Med. Chem.* **1994**, *2*, 1267–1280.
- Herczeg, M.; Lázár, L.; Borbás, A.; Lipták, A.; Antus, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2619–2622.
- Lázár, L.; Herczeg, M.; Fekete, A.; Borbás, A.; Lipták, A.; Antus, S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6711–6714.
- Herczeg, M.; Lázár, L.; Mándi, A.; Borbás, A.; Komáromi, I.; Lipták, A.; Antus, S. *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 1827–1836.
- Lázár, L.; Mező, E.; Herczeg, M.; Lipták, A.; Antus, S.; Borbás, A. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7386–7399.
- Herczeg, M.; Lázár, L.; Bereczky, Zs.; Kövér, K. E.; Timári, I.; Kappelmayer, J.; Lipták, A.; Antus, S.; Borbás, A. *Chem.–Eur. J.* **2012**, *18*, 10643–10652.
- Herczeg, M.; Mező, E.; Lázár, L.; Fekete, A.; Kövér, K. E.; Antus, S.; Borbás, A. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3149–3158.
- Herczeg, M.; Mező, E.; Eszenyi, D.; Antus, S.; Borbás, A. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2919–2927.
- Mező, E.; Herczeg, M.; Eszenyi, D.; Borbás, A. *Carbohydr. Res.* **2014**, *388*, 19–29.
- Carretero, J. C.; Demillequand, M.; Ghosez, L. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5125–5134.
- Herczeg, M.; Mező, E.; Eszenyi, D.; Lázár, L.; Csávás, M.; Bereczki, I.; Antus, S.; Borbás, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5570–5573.
- Kövér Katalin és Komáromi István kutatócsoportjának még nem publikált eredményei.
- Hoyle, C. E.; Lee, T. Y.; Roper, T. J. *Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2004**, *42*, 5301–5338.
- Dondoni, A.; Marra, A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 573–586.
- Lázár, M.; Csávás, M.; Herczeg, P.; Herczegh, A.; Borbás, A. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4650–4653.
- Lázár, L.; Csávás, M.; Hadházi, Á.; Herczeg, M.; Tóth, M.; Somsák, L.; Barna, T.; Herczegh, P.; Borbás, A. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5339–5350.
- Dénès, F.; Pichowicz, M.; Povie, G.; Renaud, P. *Chem. Rev.*, **2014**, *114*, 2587–2693.
- Barnard, A.; Smith, D. K.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6572–6581.
- Csávás, M.; Demeter, T.; Herczeg, M.; Timári, I.; Kövér, K. E.; Herczegh, P.; Borbás, A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6983–6986.
- Tollas, S.; Bereczki, I.; Borbás, A.; Batta, G.; Vanderlinden, E.; Naessens, L.; Herczegh, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 2420–2423.
- Dallas, A.; Vlassov, A. V. *Med Sci Monit* **2006**; *12*, RA67–74.
- Nielsen P. E. In *Chemical Synthetic Biology* Luisi, P. L.; Chiarabelli, C. Eds.; John Wiley & Sons, **2011**, pp 107–118.



## Carbohydrates as potential therapeutics - from anticoagulation to gene-silencing

Synthesis of carbohydrate mimetics for potential pharmaceutical applications is one of our main research topics in the Department of Pharmaceutical Chemistry at the University of Debrecen. As therapeutical application of glycosides is hampered by their *in vivo* instability and their low binding affinity towards proteins, we focus on the design and synthesis of unnatural derivatives with an increased stability and with better binding properties.

In this article, we summarized our recent results in the following topics: i) synthesis and biological evaluation of heparinoid pentasaccharide sulfonic acids; ii) preparation of thio-linked glycosides by photoinduced free radical hydrothiolation of endocyclic double bond of sugars and application of the thiol addition method in the synthesis of self-assembling multivalent thiomannobioside ligands of mannose-binding lectins; iii) synthesis of a cysteinyl uridine pentapeptide, the first member of a novel type of peptide nucleic acids.

# Glikoenzimek az élő szervezetben és a lombikban

GYÉMÁNT Gyöngyi<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Debreceni Egyetem, Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék, 4032 Debrecen, Egyetem tér 1, Magyarország

## 1. Bevezetés

A szénhidrátok mono-, oligo- és poliszacharidok formájában minden élő szervezetben előfordulnak és változatos biológiai funkciókat töltenek be. A régóta ismert váz- és tartalék tápanyag poliszacharidok mellett egyre nagyobb figyelmet kapnak a különböző sejtfelszíni oligoszacharidok (glikoproteinek, glikolipidek), amelyek olyan fontos biológiai folyamatokban vesznek részt, mint a jelátvitel, sejtadhézió, megtermékenyítés és az immunválasz. Biológiai axióma, hogy az élő szervezetben lejátszódó kémiai folyamatokat enzimek katalizálják, így a szénhidrátok szintézise, átalakítása és lebontása számos szénhidrátot ható enzim (glikoenzim) jelenlétét igényli a sejtekben. Először az emberi szervezet, majd egy növény és egy mikroorganizmus néhány fontosabb glikoenzimének szerepéről, ezután (a lombik fogalmát kicsit tágabban értelmezve) az ipari enzimfelhasználásról, és végül saját *in vitro* vizsgálatainkról adok rövid összefoglalót.

## 2. Glikoenzimek az élő szervezetben

Az enzimek legáltalánosabb csoportosítása az általuk katalizált reakciók típusa alapján történik, az International Union of Biochemistry and Molecular Biology Nevezéktani Bizottsága (NC-IUBMB) által (1. táblázat).

1. Táblázat. Glikoenzimek előfordulása a különböző enzimosztályokban

Enzimosztály	Glikoenzim példa
1. Oxido-reduktázok	glükóz-oxidáz, glükóz-6-foszfát dehidrogenáz
2. Transzferázok	glikoziltranszferázok, glikogén foszforiláz, hexokináz
3. Hidrolázok	glikozidázok, amiláz, celluláz
4. Liázok	poliszacharid liázok
5. Izomerázok	trióz-foszfát izomeráz, glükóz izomeráz
6. Ligázok	ribóz-5-foszfát ammónia ligáz

Glikoenzimet valamennyi enzimosztályban találunk, egyes osztályokban külön csoportja van a glikoenzimeknek, pl. a glikoziltranszferázok és a glikozidázok, míg a ligázok osztályában egyetlen szénhidrátot ható enzim található a ribóz-5-foszfát ammónia ligáz. A glikoenzimek jelentőségének felismerése hívta életre a szénhidrátot ható enzimek adatbázisát, amiben az enzimeket szerkezeti hasonlóságok alapján csoportosítják.<sup>1</sup> A Carbohydrate-Active enZymes (CAZy) adatbázisban jelenleg közel 400000 enzim található, fele a legrégibbi glikozid hidroláz (GH) családban. Az adatbázis folyamatosan bővül, legújabb enzimesaládjai a poliszacharid-liázok és a szénhidrát-

észterázok. A rendkívül nagy választékból valamennyi szervezet esetében csak néhány, vagy a kutatások, vagy az ipari felhasználás szempontjából fontos enzimet emeltem ki.

A humán enzimek között kitüntetett figyelmet kapnak a táplálék szénhidrátok emésztéséért felelős enzimek. Elsőként a nyálmirigyek által termelt humán nyál  $\alpha$ -amiláz (HSA) található a táplálékokban található emészthető poliszachariddal, a keményítővel. A HSA többfunkciós fehérjeként képes a fogak felszínéhez, és a szájban található baktériumokhoz, például a *streptococcusokhoz*, kötődni.<sup>2</sup> Ilyen módon alkotórésze a plakknak, ami egy baktériumokat védő biofilm. Az  $\alpha$ -amiláz ilyen kötött formában is aktív, hidrolizálja a keményítőt, és mivel a baktériumok a hidrolízistermékeket használják szénforrásként, az enzim részese a fogszuvasodás folyamatának is. A keményítő emésztésért főként a vékonybélben működő, hasnyálmirigy által termelt  $\alpha$ -amiláz felelős. Ez az enzim szerkezetileg nagyon hasonló a nyál amilázhoz, szekvencia azonossága 97 %.<sup>3</sup> Ennek köszönhetően a könnyebben hozzáférhető nyál eredetű enzimet általánosan használják a humán  $\alpha$ -amilázok modelljeként.

A vékonybélben a keményítő hidrolíziséen kívül a diszacharidok hidrolízise is megtörténik, amit különböző diszacharidázok, mint a szaharáz, laktáz és maltáz katalizálnak. A szénhidrátok felszívódása monoszacharidok formájában történik, és a véráram szállítja őket a szövetekhez. A glükóz a sejtekben vagy energiatermelésre fordítódik a glikolízis folyamatában, vagy glikogén formájában tárolódik főleg a májsejtekben és az izmokban. A glikogén szintézise és lebontása ellentétesen szabályozott enzimekkel, a glikogén szintáz és a glikogén foszforiláz (GP) katalízisével valósul meg. A glikogén foszforiláz dimer enzim, inaktív, foszforilálatlan GPb és aktív, foszforilált GPa formában fordul elő. Az enzim a szubsztrátkötő helyen kívül alloszterikus és koenzimkötő helyet is tartalmaz. Az izom GP enzim feladata a glükóz-1-foszfát felszabadítása a glikogén lánc nem redukáló végeiről, glikolízissel történő energiatermeléshez. A máj GP enzim termelte glükóz-1-foszfát viszont izomerizáció, majd foszfatázzal történő hidrolízis után a vér glükózszintjének biztosítását szolgálja. A GP enzim működése így összefüggésbe hozható a cukorbetegség terápiájával.

A növényi glikoenzimek közül, ipari jelentőségük miatt, a két fő növényi szénhidrát a cellulóz és a keményítő lebontásában szerepet játszó enzimeket ismertetem. A cellulóz lebontásában, a növényekben, és a cellulózt táplálékként felhasználó mikroorganizmusokban több hidroláz enzim játszik szerepet a celluláz enzimrendszer tagjaként. Ezek között találunk a glikozidos kötést a

\* Tel.: 52 512900/22485; fax: 52 518660; e-mail: gyemant@science.unideb.hu

cellulóz lánc belsejében, főként a rendezetlen régióban hasító *endo* enzimeket, és a redukáló vagy nem redukáló végről mono-, vagy diszacharidokat hasító *exo* enzimeket is. A celluláz enzimek fontos szerepet töltenek be a cellulóz alapú bioetanol-gyártás folyamatában. A növényekben tartalék tápanyagként felhalmozott keményítő mobilizálását növényi amilázok végzik. Az árpa csírázásakor  $\alpha$ -amiláz termelődik, ami a humán amilázhoz hasonlóan *endo* hatásmóddal hidrolizálja a keményítő láncokat. A csírázó árpa a maláta, melynek sörgyártásban való felhasználása az ókori Egyiptomig vezethető vissza.<sup>4</sup> Napjainkban a nehezen szabályozható és reprodukálható csíráztatással történő enzimtermelés helyett mikrobiális enzimeket használnak adalékként a sörgyártás során.<sup>5</sup>

A mikroorganizmusok is használnak glikoenzimeket, és több faj extracellulárisan is termel poliszacharid hidrolázokat. Ezek közül több ipari jelentőséggel bír, mint például a *Bacillus licheniformis* mezofil baktérium által termelt hőstabil  $\alpha$ -amiláz (BLA), a keményítő ipar egyik fő enzime.

**2. Táblázat.** Glikoenzimek és termékeik ipari alkalmazása

Enzim	Szubsztrát	Termék	Alkalmazás
Amilázok	Keményítő, amilóz	Oligoszacharidok, glükóz	Keményítőipar, mosószer ipar
Pullulanáz	Amilopektin	Amilóz	Keményítőipar
Glükóz izomeráz	Glükóz	Fruktóz	Élelmiszeripar
Glükóz oxidáz	Glükóz	Glükonolakton	Élelmiszeripar
Cellulázok	Cellulóz	Oligoszacharidok, glükóz	Papíripar, bioetanol, textilipar
Hemicelluláz	Xilánok	Oligoszacharidok, xilóz	Élelmiszeripar
Pektináz	Pektin	Pektin oligomerek	Élelmiszeripar

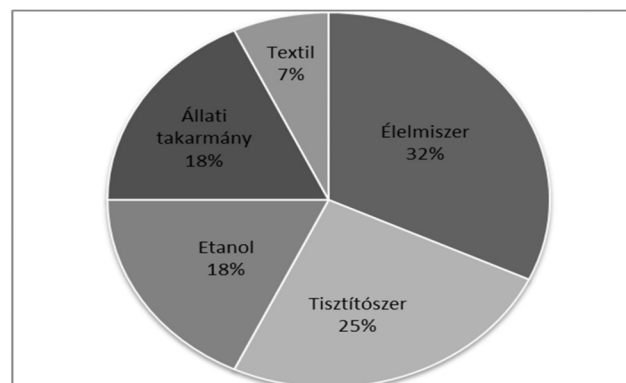
A különböző iparágak részesedését az enzim felhasználásban az 1. ábra kördiagramja mutatja.<sup>8</sup> Látható, hogy az élelmiszeripar a teljes felhasználás harmadát fedi le. Az élelmiszeripar enzimeket és enzimes technológiával előállított szénhidrátokat is használ. Az ipari kenyérgyártási technológiák  $\alpha$ -amiláz enzimet írnak elő adalékként a tésztához. Az  $\alpha$ -amiláz elősegíti az élesztő működéséhez szükséges cukor keletkezését, így lazább szerkezetű lesz a kenyér, a keletkező oligoszacharidok pedig ropogósabb és barnább héjat eredményeznek. A celluláz és pektináz enzimek a gyümölcsle előállításban játszanak fontos szerepet. Segítségükkel a gyümölcsökből több és tisztább lé nyerhető ki. A tisztítószerek előállításával foglalkozó iparágak a teljes enzim felhasználás negyedét veszik igénybe. A mosó- és mosogatószeres egyaránt tartalmaznak magas hőmérsékleten és lúgos körülmények között aktív glikoenzimeket. Az amilázok a keményítő tartalmú szennyeződések el távolítani, míg a cellulázok a pamut textíliákat puhábbá teszik, és színüket felfrissítik a cellulóz szálak enyhe hidrolízisével.

A gépi mosogatás során  $\alpha$ -amilázok távolítják el az edényekre ráégett, keményítő alapú szennyeződések. A cellulóz és keményítő alapú bioetanol gyártás egyaránt glikoenzimek által katalizált enzimátikus hidrolízissel kezdődik. Az állati takarmányokhoz két célból adnak enzimeket. A celluláz, xilánáz, glükánáz enzimek a sejtfal alkotók lebontásával

A BLA még 95 °C hőmérsékleten is aktív, ami a harmadlagos szerkezetet stabilizáló Na-Ca-Na triádnak köszönhető.

### 3. Glikoenzimek ipari alkalmazása

Az enzimek katalizátorként való felhasználása olyan nagy forgalmú iparágakat érint, mint a mosószer-, élelmiszer-, gyógyszer-, papír- és textilipar. Az ipari enzimek forgalma az USA-ban 2010-ben meghaladta a 3,5 millió dollárt,<sup>6</sup> és a válság ellenére folyamatos, évi 5 % körüli növekvő tendenciát mutat a fejlett gazdaságokban. A fejlődő régiókban, mint Kína, India, Afrika ennél is nagyobb ütemet mérnek. A proteázok és lipázok mellett a szénhidrát hidrolizáló enzimek forgalma növekszik leggyorsabban, a szénhidrát alapú bioetanol termelés fokozódó jelentőségének köszönhetően.<sup>7</sup> A szénhidrátot ható ipari enzimek típusait és alkalmazásait a 2. táblázat foglalja össze. Egyes iparágak magát a glikoenzimet használják, mint pl. a mosószeripar az  $\alpha$ -amilázt, míg mások az enzimreakcióban átalakított terméket, ahogy pl. a keményítő hidrolízis végtermékét, a glükóz szirupot az élelmiszeripar hasznosítja.



**1. Ábra.** Glikoenzim alkalmazások megoszlása felhasználási terület szerint.

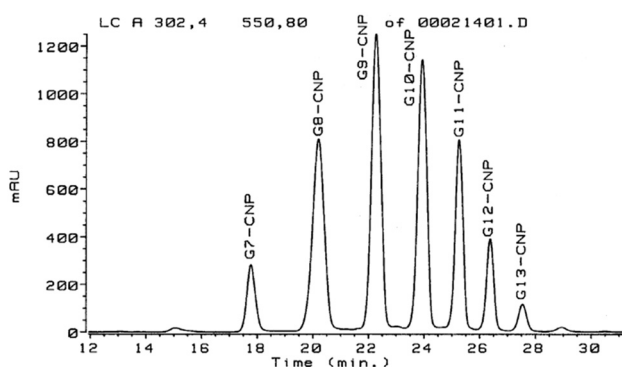
a fehérjék és a keményítő jobb hozzáférhetőségét és így emészthetőségét teszik lehetővé. A fiatalon elválasztott állatok takarmányához a még nem teljes enzimaktivitás kiegészítésére adnak  $\alpha$ -amiláz enzimet, így segítve a keményítő jobb feldolgozását, a táplálék jobb hasznosítását. A textiliparban gyorsan elterjed az új enzimek alkalmazása. Példa erre a kőmosott farmer anyagok előállítására szolgáló enzimes technológia, ami a nyolcvanas években való megjelenése után pár év alatt kiszorította az addig alkalmazott mechanikus koptatást. A módszer úgy működik, hogy a celluláz enzim lehasítja azokat a felületi cellulóz

láncokat, amelyeket az indigó festék kékre színezett. Az így oldatba kerülő festék lemosható a textilről, és előtűnik a „koptatott” cellulóz szálak eredeti fehér színe.<sup>9</sup>

#### 4. Glikoenzimek *in vitro* vizsgálata

##### 4.1. Kemo-enzimatisz szintézisek

Az enzimek által katalizált szintézisek számos előnnyel járnak a kémiai szintézishez képest. Sztereo- és regioszelektív, enyhe körülmények között végbemenő reakciók, melyek segítségével kereskedelmi forgalomban nem kapható szubsztátokat, inhibitorokat állítottunk elő. A reakciókhoz transzferáz (glikogén foszforiláz b, GPb) és hidroláz ( $\alpha$ -amiláz) enzimeket alkalmaztunk katalizátorként. Mivel ezek az enzimek megfordítható reakciókat katalizálnak, alkalmas kísérleti körülmények között szintézisekre is felhasználhatók. Így állítottunk elő az  $\alpha$ -amiláz enzimek vizsgálatához szükséges, anomer pozícióban kromofor csoportot tartalmazó maltooligomer szubsztát sorozatot. A kiindulási vegyület a ciklodextrinből kémiai szintézissel előállított 2-klór-4-nitrofenil- $\beta$ -maltoheptaóz volt, aminek nem-redukáló végére glükóz-1-foszfátról kapcsolunk glükóz molekulákat GPb katalízissel.<sup>10</sup> A transzfer reakcióban keletkezett hosszabb termékeket HPLC módszerrel választottuk el (2. ábra).

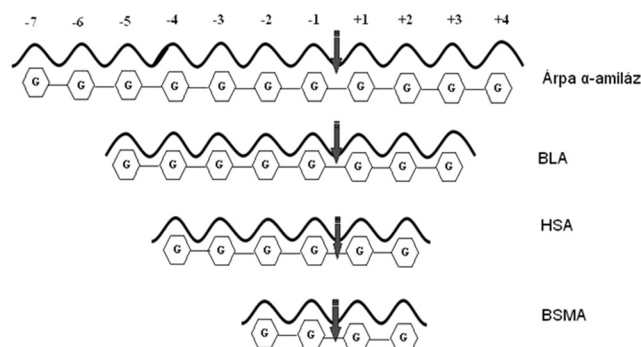


2. Ábra. GPb katalizált reakcióban előállított amiláz szubsztátok HPLC elválasztása.

Ugyanez az enzim foszfát jelenlétében, a fiziológiás folyamatnak megfelelő reakcióban glükóz egységeket hasít, így megkaptuk a 3-13 glükóz egységet tartalmazó szubsztátokat a tervezett bontási kép vizsgálatokhoz.<sup>11</sup> Az  $\alpha$ -amiláz enzimek szubsztátkötőhelye nagy változatosságot mutat a különböző eredetű enzimeknél. A *Bacillus stearothermophilus* maltogén amiláza (BSMA) maltózt hasít oligoszacharid szubsztátokról, de a maltózt transzglikozilezési reakcióban megfelelő akceptor molekulára is át tudja helyezni. Ez lehetővé tette akarbóz donor és glükopiranozilidén-spiro-tiohidantoin akceptor felhasználásával HSA inhibitor szintézisét.<sup>12</sup> Az enzimek tulajdonságai mutációval megváltoztathatók. Árpa eredetű  $\alpha$ -amiláz enzim aktív hely közelében történő V47F mutációja a hidrolitikus aktivitást csökkentette, így lehetővé vált a transzfer reakció előtérbe kerülése. A mutáns enzim segítségével különböző hosszúságú fluoreszcens  $\alpha$ -amiláz szubsztátokat állítottunk elő.<sup>13</sup>

#### 4.2. Alhelytérkép meghatározások

Az utóbbi években a szénhidrátbontó enzimek tulajdonságait az alhely modell alapján értelmezik,<sup>14</sup> ami szerint az  $\alpha$ -amilázok szubsztátkötőhelye egymást követő alhelyekből épül fel. Minden egyes alhely komplementer a szubsztát glükóz egységével, és azzal kölcsönhatást létesít. Azt az eljárást, amely során meghatározzuk az alhelyek számát és kötési energiáit, alhelytérképezésnek nevezzük. A kromofor csoportot tartalmazó oligoszacharid sorozat birtokában számos, különböző eredetű amiláz enzim bontási képét határoztuk meg. A szubsztátok hidrolízistermékeinek HPLC analízise a kötéshasítási frekvencia értékeket eredményezte, amiből az alhelyek kötési energiái számíthatók. Megállapítható az enzimek szubsztátkötő alhelyeinek száma és a hasító hely pozíciója. Elsőként közöltük néhány emlős eredetű (HSA és mutánsai,<sup>15-17</sup> sertés pankréasz amiláz<sup>18</sup>), növényi eredetű (árpa  $\alpha$ -amiláz és mutánsai,<sup>19-22</sup> édesburgonya  $\beta$ -amiláz<sup>23</sup>) és bakteriális eredetű (BSMA, BLA<sup>24-26</sup>) amiláz alhely térképét. A vizsgált enzimek közül a leghosszabb szubsztátkötő helye az árpa eredetű  $\alpha$ -amiláznak van, hét glikon és négy aglikon kötő hellyel (3. ábra). A BLA katalizálta keményítő hidrolízis termékeloszlása, pentamer és trimer fő termékekkel, jól értelmezhető a kapott alhely szerkezettel, hasonlóan a BSMA maltóz felszabadításához.



3. Ábra. Különböző eredetű  $\alpha$ -amiláz enzimek aktív helyének szerkezete.

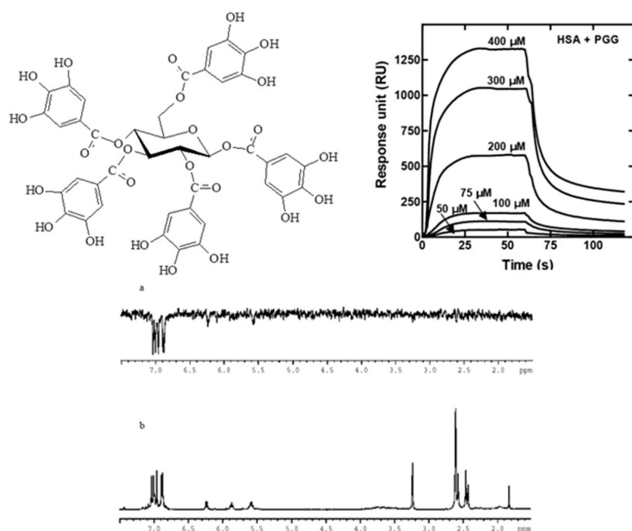
A BLA esetében az alhely térképet különböző hőmérsékleteken is meghatároztuk. Megállapítottuk, hogy bár az egyes alhelyek energiái változnak a hőmérséklet növelés hatására bekövetkező konformáció változás miatt, az aktív hely 5+3+1 szerkezete még 100 °C hőmérsékleten is megmarad.<sup>26</sup>

#### 4.3. Nyál eredetű $\alpha$ -amiláz enzim gátlásának vizsgálata

A humán amilázok gátlása több anyagcsere betegség megelőzésében és gyógyításában jelenthet megoldást. Amint azt a bevezetőben említettem, a HSA a nyál egyik fontos fehérje komponenseként alkotója a fogak felületén képződő plakknak. Gátlása csökkentheti a fogszuvasodás kockázatát, különösen a nagy  $\alpha$ -amiláz aktivitással jellemezhető pácienseknél. A pankréasz által termelt  $\alpha$ -amiláz gátlása az elhízás és a cukorbetegség megelőzésében és kezelésében is terápiás eszköz lehet. Vizsgáltuk szintetikus és természetes vegyületek inhibitor hatását. A kémiai szintézissel előállított glükopiranozilidén-spiro-tiohidantoin<sup>26</sup>, vagy az enzim szintézisénél már említett akarbóz származék<sup>27</sup> hatékony inhibitornak bizonyult. Számos növény kivonatának ismert a



kedvező hatása cukorbetegség, vagy elhízás esetében. Ilyenek például a zöld és fekete tea, vagy a vörösbort, melyek tannin tartalmáról sikerült igazolni a HSA gátló hatást. A tanninok egyik csoportját a gallotanninok alkotják, amelyekben egy polialkohol jellegű központi molekula (glükóz vagy kinasav) hidroxilcsoportjait galluszsav észteresíti. Ezek a vegyületek nagy koncentrációban kicsapják a fehérjéket, de kisebb koncentrációban gátolják az enzimek működését.<sup>29,30</sup> A pentagalloil-glükóz, mint tannin modellvegyület esetében felületi plazmon rezonancia (SPR) módszerrel kimutattuk a HSA enzimhez való specifikus kötődést és STD NMR módszerrel igazoltuk, hogy a kötődés aromás aminosavakon keresztül valósul meg<sup>31</sup> (4. ábra).



4. Ábra. Pentagalloil glükóz szerkezete, HSA enzimhez való kötődésének SPR görbéi és STD NMR spektruma.

Fűszerek, mint például a fahéj és a szegfűszeg kivonatai szintén gátló hatást mutatnak. Nemrégiben sikerült kimutatni, hogy a piros gyümölcsökben előforduló színyanyagok, az antocianinok, amelyek aromás gyűrűket tartalmazó vegyületek glikozidjai, szintén gátolják a HSA működését. Molekula-modellezési számítások alapján például a malvidin-diglükozid, a meggy színét okozó egyik antocianin, úgy illeszkedik a HSA aktív centrumába, hogy szinte a teljes kötőhelyet átfedve alakít ki H-híd és aromás kölcsönhatásokat. A vegyület méréseink szerint mikromólos koncentrációban gátolja a HSA enzimet. Jó gátló hatást mutattunk ki több magyarországi meggyfajta kivonatával is.

Kutatásaink folytatódnak; olyan hatékony  $\alpha$ -amiláz inhibitorok szintézisét és természetes eredetű vegyületek felkutatását tervezzük, amelyek szerepet játszhatnak a fogak védelmében és az elhízás és cukorbetegség megelőzésében.

### Köszönetnyilvánítás

A közleményben összefoglalt saját vizsgálatokat számos kollégával együtt végeztük az elmúlt több mint 15 évben. Nevük a közleményekben megjelenik, valamennyiüknek köszönöm az eredményes munkát. Különösen Dr. Kandra Lilinek, aki az amiláz kutatásokat elindította és munkánkat tanácsaival, javaslataival azóta is segíti. A kutatásokat OTKA és TÁMOP pályázatok támogatták.

### Hivatkozások

- Henrissat, B.; Davies, G. J. *Curr. Op. Struct. Biol.* **1997**, *7*, 637-644.
- Bhat, M. K. *Biotechnology Advances* **2000**, *18*, 355-383.
- Brayer, G. D.; Yaoguang, L.; Withers, S. G. *Protein Science* **1995**, *4*, 1730-1742.
- Gaal, E. *Sör az ókori Egyiptomban és Mezopotámiában*, Gondolat: Budapest, **1988**.
- Ghorai, S.; Banik, S.P.; Verma, D.; Chowdhury, S.; Mukherjee, S.; Khowala, S. *Food Research International* **2009**, *42*, 577-587.
- Dewan, S.S. *Enzymes in industrial applications: global markets 2011 Report* BIO030F, BCC Research, Wellesley, MD.
- Global Industrial Enzymes Market Report: **2013** Ed.; Konzept Analytics.
- J.A. Kent (ed.), *Handbook of Industrial Chemistry and Biotechnology*, Springer Science+Business Media: New York, **2012**.
- Damhus, T.; Kaasgaard, S.; Olsen, H. S. *Enzymes at work*, 4th ed. **2013**, Novozymes.
- Kandra, L.; Gyémánt, G.; Lipták, A. *Carbohydr. Res.* **1999**, *315*, 180-186.
- Kandra, L.; Gyémánt, G.; Pal, M.; Petró, M.; Remenyik, J.; Lipták, A. *Carbohydr. Res.* **2001**, *333*, 129-136.
- Remenyik, J.; Ragunath, C.; Ramasubbu, N.; Gyémánt, G.; Lipták, A.; Kandra, L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4895-4898.
- Mótyán, J. A.; Fazekas, E.; Mori, H.; Svensson, B.; Bagossi, P.; Kandra, L.; Gyémánt, G. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, **2011**, *72*, 229-237.
- Brzozowski, A. M.; Lawson, D. M.; Turkenburg, J. P.; Bisgaard-Frantzen, H.; Svendsen, A.; Torben, V.; Borchert, T. V.; Dauter, Z.; Wilson, K. S.; Gideon, J.; Davis, G. J. *Biochemistry*, **2000**, *39*, 9099-9107.
- Kandra, L.; Gyémánt, G. *Carbohydr. Res.* **2000**, *329*, 579-585.
- Kandra, L.; Gyémánt, G.; Remenyik, J.; Ragunath, C.; Ramasubbu, N. *FEBS Lett.* **2003**, *544*, 194-198.
- Ramasubbu, N.; Ragunath, C.; Mishra, P. J.; Thomas, L. M.; Gyémánt, G.; Kandra, L. *Eur. J. Biochem.* **2004**, *271*, 2517-2529.
- Kandra, L.; Gyémánt, G.; Farkas, E.; Lipták, A. *Carbohydr. Res.* **1997**, *298*, 237-242.
- Kandra, L.; Abou Hachem, M.; Gyémánt, G.; Kramhoft, B.; Svensson, B. *FEBS Lett.* **2006**, *580*, 5049-5053.
- Nielsen, M.M.; Seo, E.S.; Dilokpimol, A.; Andersen, J.; Abou Hachem, M.; Naested, H.; Willemoes, M.; Bozonnet, B.; Kandra, L.; Gyémánt, G.; Haser, R.; Aghajari, N.; Svensson, B. *Biocatalysis and Biotransformation* **2008**, *26*, 59-67.
- Nielsen, M. M.; Bozonnet, S.; Seo, E.-S.; Mótyán, J. A.; Andersen, J. M.; Dilokpimol, A.; Hachem, M. A.; Gyémánt, G.; Naested, H.; Kandra, L.; Sigurskjold, B. W.; Svensson, B. *Biochemistry* **2009**, *48*, 7686-7697.
- Mótyán, J. A.; Fazekas, E.; Mori, H.; Svensson, B.; Bagossi, P.; Kandra, L.; Gyémánt, G. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic* **2011**, *72*, 229-237.
- Fazekas, E.; Szabó, K.; Kandra, L.; Gyémánt, G.; *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics* **2013**, *1834*, 1976-1981.
- Kandra, L.; Gyémánt, G.; Remenyik, J.; Hovánszki, G.; Lipták, A. *FEBS Lett* **2002**, *518*, 79-82.
- Gyémánt, G.; Hovánszki, G.; Kandra, L. *Eur. J. Biochem.* **2002**, *269*, 5157-5162.
- Kandra, L.; Remenyik, J.; Gyémánt, G.; Lipták, A. *Acta Biologica Hungarica* **2006**, *57*, 367-375.
- Gyémánt, G.; Kandra, L.; Nagy, V.; Somsák, L. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2003**, *312*, 334-339.
- Kandra, L.; Zajácz, Á.; Remenyik, J.; Gyémánt, G. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2005**, *334*, 824-828.

29. Kandra, L.; Gyémánt, G.; Zajác, Á.; Batta, G. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2004**, *319*, 1265-1271.
30. Zajác, Á.; Gyémánt, G.; Kandra, L. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 717-723.
31. Gyémánt, G.; Zajác, Á.; Ragunath, C.; Ramasubbu, N.; Bécsi, B.; Erdödi, F.; Batta, G.; Kandra, L. *BBA-Proteins and Proteomics* **2009**, *1794*, 291-296.

### Glycoenzymes in living organisms and in the flask

Carbohydrates and glycoconjugates are very important biomolecules playing multiple roles in all forms of life. Due to the structural diversities and the multilateral importance of carbohydrates several glycoenzymes exist in all living organisms. Classification of glycoenzymes is possible on the basis of the type of catalyzed reaction or their structural similarities (CAZy database). The function and importance of some human, plant and microbial glycoenzymes are overviewed, as well as a few important and surprising industrial applications are summarized. This paper also gives a brief summary about our *in vitro* studies in connection with three research areas: chemoenzymatic syntheses, subsite mapping and inhibition studies. A chemoenzymatic procedure was developed for the synthesis of amylase substrates in the range of DP 3 to 13. CNP- $\beta$ -maltooligosaccharide glycosides were prepared using rabbit skeletal muscle glycogen phosphorylase b, the reaction products were separated by an HPLC system. Transglycosylation, catalysed by *Bacillus stearothermophilus* maltogenic amylase (BSMA), was applied for inhibitor synthesis.

Fluorescent substrates were synthesized by the V47F mutant of barley amylase for activity measurement of different  $\alpha$ -amylases. The action pattern and product specificity of amylases were studied on the CNP chromophore containing maltooligosaccharide substrate series. These results revealed, that the binding region of BLA is longer than that of mammalian  $\alpha$ -amylases (HSA and PPA) or maltogenic amylase BSMA. Barley amylase has the longest substrate binding site with eleven subsites. Human amylases of both salivary (HSA) and pancreatic (HPA) origins are targets of drug design in attempts to treat diabetes, obesity, hyperlipidemia and dental caries. We first reported the effectiveness and specificity of tannins as  $\alpha$ -amylase inhibitors. Pentagalloyl-glucose (PGG) was selected to study the inhibitory mechanism and to characterize the interaction of HSA with tannins. Surface plasmon resonance (SPR) binding experiments confirmed the direct interaction of HSA and PGG. Saturation transfer difference (STD) NMR experiments clearly demonstrated, that aromatic rings of the PGG may be involved in the interaction suggesting a possible stacking with the aromatic side chains of HSA active site.

# Szénhidrátok mindenütt

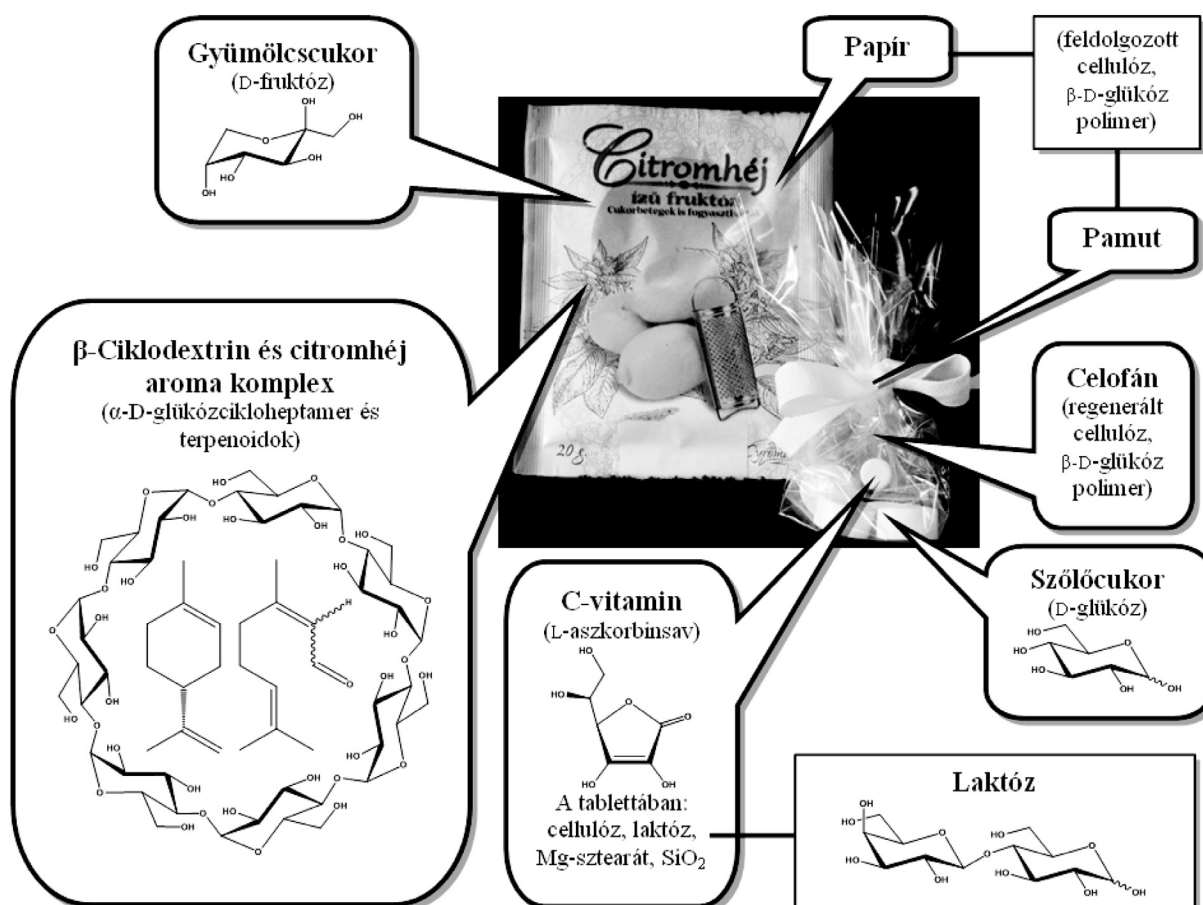
SOMSÁK László<sup>a,\*</sup> és PINTÉR István<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Debreceni Egyetem, Természettudományi és Technológiai Kar, Szerves Kémiai Tanszék, H-3032 Debrecen, Pf. 20.

<sup>b</sup>Eötvös Loránd Tudományegyetem, Szerkezeti Kémia és Biológia Laboratórium, 1117 Budapest, Pázmány Péter sétány 1/A

A tudományos ülészek hallgatóságát a székekre helyezett kis csomagok (1. Ábra) fogadták, amelyek minden alkotórészükben különféle szénhidrátokat tartalmaztak. A szervezők bevezetesként ezzel mutatták be a szénhidrátok és származékaik széles körű elterjedtségét és változatos felhasználási lehetőségeiket, aminek révén ezek az anyagok életünk minden pillanatában körülvesznek bennünket. A legelterjedtebb egyszerű cukor, a D-glükóz szőlőcukor tabletták formájában került a csomagokba (és a résztvevők azonnal hasznosuló tápanyagként hamarosan el is fogyasztották). A D-glükóz  $\beta$ -1,4 kötésű polimerje,

a közismert cellulóz különböző feldolgozott formákban a csomagolóanyagokat alkotta (papír, pamut, celofán). A papírtasakokba cukorbetegség által is fogyasztható D-fruktóz (gyümölcscukor) került, amelyet a D-glükóz  $\alpha$ -1,4 kötésű cikloheptamerjével, a  $\beta$ -ciklodextrinnel stabilizált természetes citromhéj aromával (fő komponensei terpenoidok: (+)-limonén és citrál = geraniál + nerál) ízesítettek. Egy C-vitamin tablettát egészített ki az előbbieket, melynek hatóanyaga maga is szénhidrátszármazék (L-treo-hexulózono-1,4-lakton-2,3-éndiol), töltőanyagai pedig egyebek mellett cellulóz és az igen fontos laktóz (tejcukor).



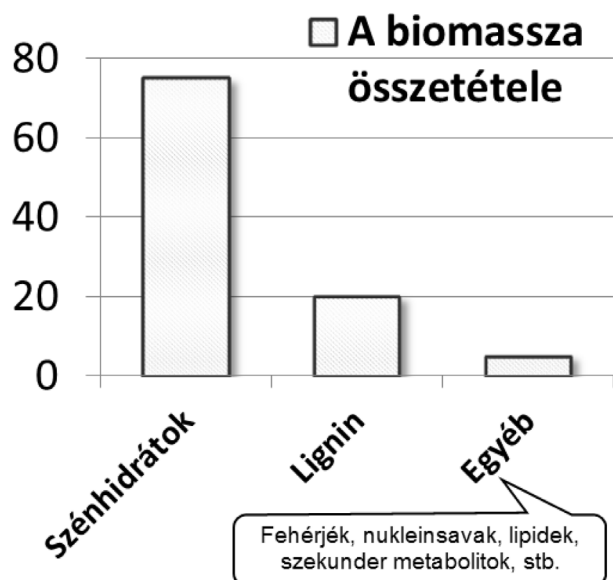
1. Ábra. Különböző szénhidrátokat tartalmazó ajándéksomag.

A szénhidrátok jelenléte és felhasználása végigkíséri az emberi történelmet annak hajnalától napjainkig. A sörfőzés, amelynek egyik fő folyamata a gabonamagvak keményítő-tartalmának lebontásából származó glükóz fermentációs feldolgozása, az ókori Mezopotámiában és Egyiptomban egyrészt áldozati, másrészt mindennapi táplálékul is

szolgáló, üdítő ital készítését jelentette.<sup>1</sup> Kínában már az i. e. 2. században kidolgozták a papírkészítést,<sup>2</sup> mely Európában fejlődött tovább a farostok lignintartalmának eltávolításával.<sup>3</sup> A ma mindennaposan használt asztali cukor (kristálycukor, szacharóz) kinyerése cukornádból, később cukorrépából szintén több évszázados múltra tekint vissza.<sup>4</sup>

A Magyar Tudomány Ünnepe 2014. évi rendezvénysorozatában az MTA Kémiai Tudományok Osztálya „Ezerarcú szénhidrátok” címmel rendezett tudományos ülésének bevezető előadása és zárzava alapján.

\* e-mail: somsak@tigris.unideb.hu



2. Ábra. A biomassa fő alkotói.

A szénhidrátok sokoldalú hasznosítása voltaképpen nem meglepő, hiszen az emberek környezetében található szervesanyag-tömeg, a biomassa mintegy 3/4 része cukorszármazék, elsősorban poliszacharid (2. Ábra). A biomassa évente újratermelődő teljes tömege ~170-200 milliárd tonnára tehető, amely ~105 milliárd tonna szén-tartalmaz.<sup>5</sup> A szénhidráttartalom legnagyobb részét a már említett **cellulóz** és a **hemicellulóz** teszi ki (az utóbbi fő komponense a **xilóz**, de számos más monoszacharid is előfordulhat benne), amelyek a növényi sejtfalak fő alkotórészei. A fás szárú növényekben a ligninnel együtt képezik az igen ellenálló vázanyagot, a **lignocellulózt**. Elterjedt vázanyag továbbá a **kitin** (az **N-acetil-D-glükózamin**  $\beta$ -1,4 kötési polimerje), amely gombákban, ízeltlábúakban, puhatestűekben, lábasfejűekben fordul elő. A poliszacharidok alapvető fontosságú típusai a változatos tartaléktápanyagok: legismertebbek a **keményítő** a növényvilágban és a **glikogén** az emberi illetve állati szervezetekben. Ezekben a D-glükóz építőkövek  $\alpha$ -1,4 kötésekkel (amilóz), valamint  $\alpha$ -1,6 kötési láncágazásokkal (amilopektin, glikogén) kapcsolódnak össze.

A nagy tömegben előforduló poliszacharidokat igen változatosan hasznosítják. A fent említett „ősi” technológiákon túl számos újabb felhasználás is már évszázados múltra tekinthet vissza, a fejlesztés pedig folyamatos:

- **cellulóz** alkalmazása regenerált formában fonalak, textíliák, csomagoló- és bevonó anyagok, szivacsok előállítására,
- **cellulóz** **éterekké** alakítva eldobható edényekként, gyógyszerek, ragasztók, festékek, lakkok, kencék, tinták, építési tömítőanyagok alkotórészeként,
- **cellulóz acetát** formájában textíliák, szűrőmembránok, műanyagtárgyak, filmek készítésére,
- **cellulóz nitrátok** (nitrocellulóz) robbanó- és hajtóanyagok, lakkok, celluloid (pingponglabda) előállítására;
- **keményítő** élelmiszeripari használata sűrítőanyagként, állományjavítóként, valamint jelentős ipari felhasználása kozmetikumokban, gyógyszerekben, textíliák és papíráruk

készítésekor, építőanyagok reológiai tulajdonságainak módosítására;

- **kitin** alkalmazása ehető filmek, bevonatok, sűrítő és stabilizáló adalékok kialakítására, festékek, ragasztók, szövetek, papírféleségek kötőanyagaként, ipari membránok, ioncserélő mátrixok, lebomló sebészeti fonalak, sebgyógyulást segítő anyagok, csomagoló- és kötőanyagok készítésére.


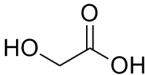
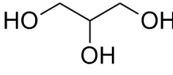
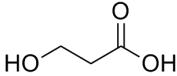
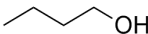
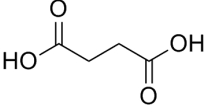
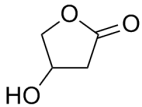
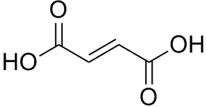
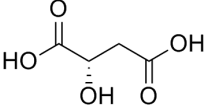
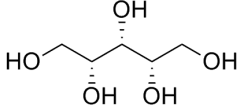
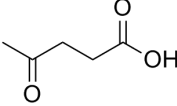
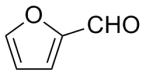
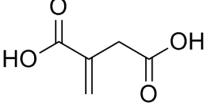
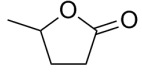
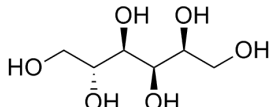
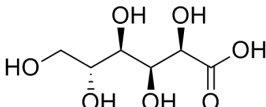
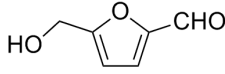
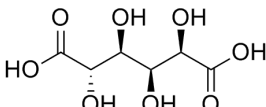
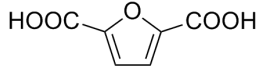
Ez a lista szinte tetszőlegesen folytatható. Napjainkban is folynak olyan kutatások, amelyek újabb utakat tárnak fel pl. a cellulóz új formában történő előállítására, amelyek további alkalmazási lehetőségeket nyithatnak meg. Ilyenek a mikrofibrilláris és nanokristályos cellulóz formák, valamint a bakteriális nanocellulóz, amelyek egyebek között filmképzőként, véredény implantátumként kaphatnak szerepet.<sup>6</sup>

A nagy mennyiségben hozzáférhető szénhidrátok szerves nyersanyagként történő hasznosítására a múlt század utolsó negyedében már szisztematikus kutatások folytak, melyek eredményeit egy könyvsorozatban is összefoglalták.<sup>7-11</sup> Mindez ma már az ún. „biofinomító” (biorefinery) koncepció része,<sup>12</sup> amely az energiatermelést (mindenekelőtt a közlekedés és szállítás folyékonyüzemanyag-szükségletét) és a különböző kemikáliák előállítását a megújuló biomasszára alapozva oldja meg. Környezetkímélő alternatívát nyújt ezzel a ma uralkodó, fosszilis nyersanyagokat felhasználó „olajfinomító” technológiákkal szemben. E törekvések hajtóereje az olajfüggőség csökkentése, az üvegházgázok kibocsátásának mérséklése, a fenntartható fejlődés biztosítása és a vidékfejlesztés. A szénhidrogén alapú eljárásokban az ún. platform kemikáliák (nagy mennyiségben, olcsón hozzáférhető, kis molekulatömegű, változatosan átalakítható vegyületek) a C2-C4 olefin (etilén, propilén, butének, butadién) és a BTX aromások (benzol, toluol, xilolok). Mindezek szénhidrát bázison, pl. glükózból is előállíthatók, azonban a szénhidrát biomassa számos egyéb, oxigént is tartalmazó platform kemikáliát is kínál, amelyek továbbalakítása során nincs szükség oxidatív funkcionálizálásra, sőt a környezetet jobban kímélő redukzív átalakítások kerülhetnek előtérbe<sup>13,14</sup> (1. Táblázat).

Az üzemanyag-adalékként is használható **etanol** előállítása ma is szinte kizárólag fermentációs úton történik (3. Ábra), amihez a nyersanyagot (**szacharóz** és **keményítő**) az emberi élelmezésre és takarmányozásra is szolgáló cukornádból és cukorrépából, illetve gabonafélékből és burgonyából nyerik. Ezek az ún. első generációs bioüzemanyag technológiák – az alapanyagok ilyen célú felhasználása miatt – szükségképpen felvetnek etikai, sőt környezeti és politikai aggályokat is. Jelentős erővel folyik ezért a második generációs eljárások kifejlesztése, amelyek **lignocellulózt** tartalmazó mező- és erdőgazdasági, valamint ipari hulladékokat/maradékokat és nem táplálkozási célra szolgáló, akár rossz minőségű termőterületeken is megélő növényeket használnak fel. Szemben az első generációs módszerekkel, amelyek a növényeknek csak viszonylag kis hányadát (pl. gyökér, szár, termés) dolgozzák fel, a második generációs eljárásokban a teljes biomassa hasznosítása lehetséges. A még a fejlesztés kezdeti fázisában levő harmadik generációs módszerekkel<sup>15</sup> algák és mikroorganizmusok bioüzemanyaggá történő feldolgozása várható.<sup>16</sup>



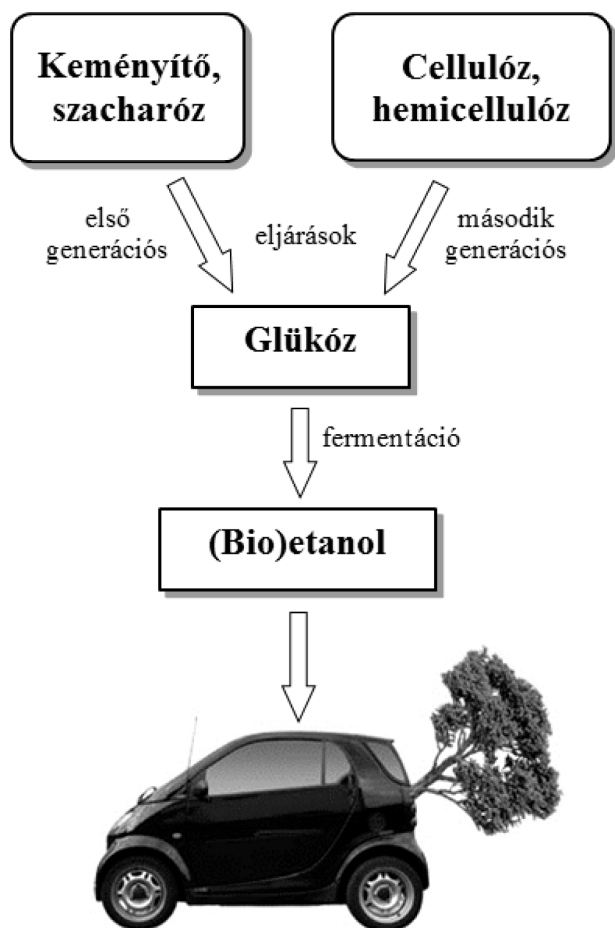
1. Táblázat. Szénhidrátokból nyerhető platform kemikáliák

Szénatom- szám	Vegyülettípus		
	(Poli)alkoholok	Karbonsavak	Gyűrűs származékok
C2	 etanol	 glikolsav	
C3	 glicerín	 3-hidroxi-propánsav	
C4	 butanol	 borostyánkősav	 3-hidroxi-butirolakton
		 fumársav	
		 L-almasav	
C5	 xilitol	 levulinsav	 furfural
		 itakonsav	 γ-valerolakton
C6	 szorbitol	 glükonsav	 5-hidroximetil-furfural (5-HMF)
		 glükársav	 2,5-furán-dikarbonsav

A szénhidrátok nemcsak a legnagyobb tömegben előforduló szerves anyagok, hanem az élet minden területén a legelterjedtebben előforduló, rendkívül jelentős molekulák is. Részt vesznek a **genetikai információ** tárolásában, átadásában és a fehérjék nyelvére történő lefordításában központi szerepet játszó nukleinsavak felépítésében. Minden élő sejt felszínét egy szénhidrátokból álló réteg, a **glikokalix** (a sejtmembránba beépülő glikoproteinek és glikolipidek kifelé mutató cukorrészeinek összessége)<sup>16</sup> borítja. A sejtközi állomány túlnyomó részét **glikoproteinek** (fehérjék és cukorszármazékok kovalensen kötődő

konjugátumai) és **proteoglikánok** (mukopoliszacharidokkal sűrűn glikozilezett fehérjék, pl. 4. Ábra) alkotják. A citoszolban és a sejtmembránban található fehérjék mintegy 90 %-a is glikozilezett (egy vagy több ponton mono- vagy oligoszacharid kapcsolódik hozzá).

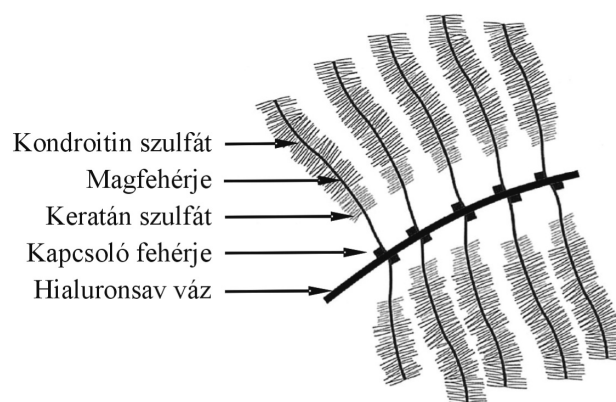
A glikobiológiai és glikomikai vizsgálatok, melyek a fenti **glikokonjugátumok** életfolyamatokban betöltött szerepét, illetve egy adott sejt vagy akár szervezet által termelt szénhidrátállomány összetételét és funkcióit tanulmányozzák, már ma is a bizonyítékok egész sorával igazolják, hogy a



3. Ábra. A második generációs bioetanol technológiák a táplálkozásra nem alkalmas növényeket, hulladékokat dolgozzák fel.

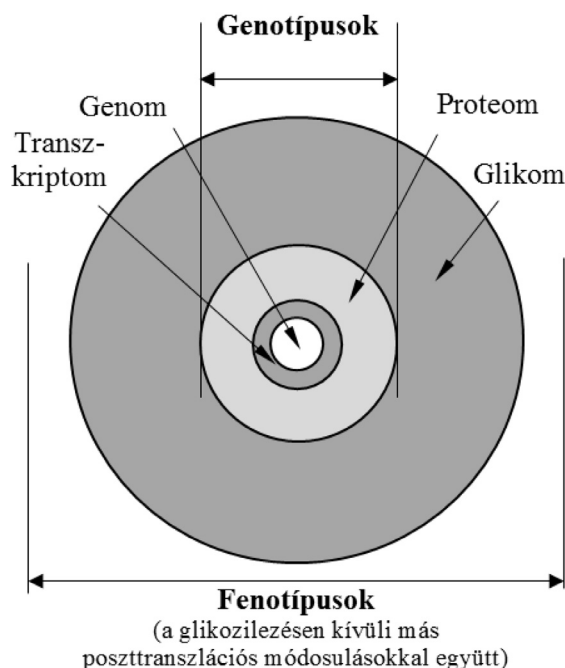
szénhidrátok lényegében minden fiziológiai és patológiai folyamatban kulcsszerepet játszanak. A sejtfelszíni oligoszacharid mintázat adja a sejtek „ujjlenyomatát”, amely képes azonosítani a sejt típusát (pl. összejt–differenciált sejt), vagy éppen állapotát (ép/egészséges–megváltozott/beteg sejt). Az ehhez szükséges információátviteli kapacitás csak a szénhidrátok által megvalósítható szerkezeti sokféleség alapján áll rendelkezésre, ezért tekintjük a szénhidrát struktúrákban foglalt információt, a **szénhidrátkódot** a **biológia harmadik nyelvének**.<sup>17</sup> Míg az aminosavakból, illetve nukleotidokból képződő lineáris biopolimerek esetén az információ rögzítésére csak a szekvencia ad lehetőséget, a szénhidrátok a monomerek polifunkciós jellegéből következően elágazó szerkezeteket is kialakítanak. Ennek következtében már a konstitúciós izomerek száma is óriási: pl. a 4 nukleotid, 20 aminosav, illetve a 20 leggyakoribb monoszacharid részvételével létrehozható hexamerek száma 4096 hexanukleotid, 64 000 000 hexapeptid és 192 780 943 360 hexaszacharid.<sup>18</sup> Ehhez járul a további módosítások lehetősége a szabad hidroxilcsoportok acetilezése, metilezése, szulfonilezése, foszforilezése, stb. által, amely már olyan csillagászati számú variációs lehetőségeket rejt, ami alkalmas az említett kódolásokra.<sup>19</sup>

A génkészlet nem tartalmaz közvetlen információt a szénhidrát struktúrák szerkezetére, csak a létrehozásukat és lebontásukat katalizáló enzimek szekvenciáját kódolja. Ennek következtében a **glikánok** szerkezetének, mennyiségének,



4. Ábra. Egy proteoglikán, a porcszövetben nagy mennyiségben előforduló aggregan vázlatos szerkezete (kondroitin szulfát, keratan szulfát, hialuronsav: polianionos nyálka-poliszacharidok).

gyakoriságának kialakulásában az adott szervezet környezetének, élethelyzetének, epigenetikai tényezőknek alapvető szerepük van. Ily módon értelmezhetővé válik az a felismerés, hogy a génkészlet nagysága nem képes magyarázni az élővilág sokféleségét vagy akár csak egy adott szervezet összetettségét sem. A megfigyelhető biológiai diverzitás és komplexitás – a fenotípusos megjelenési formák jóval nagyobb száma a genotípusokhoz képest – a fehérjék poszttranszlációs módosulásai révén alakul ki, melyek között a **glikozilezés** az egyik legelterjedtebb és a legbonyolultabb (5. Ábra).

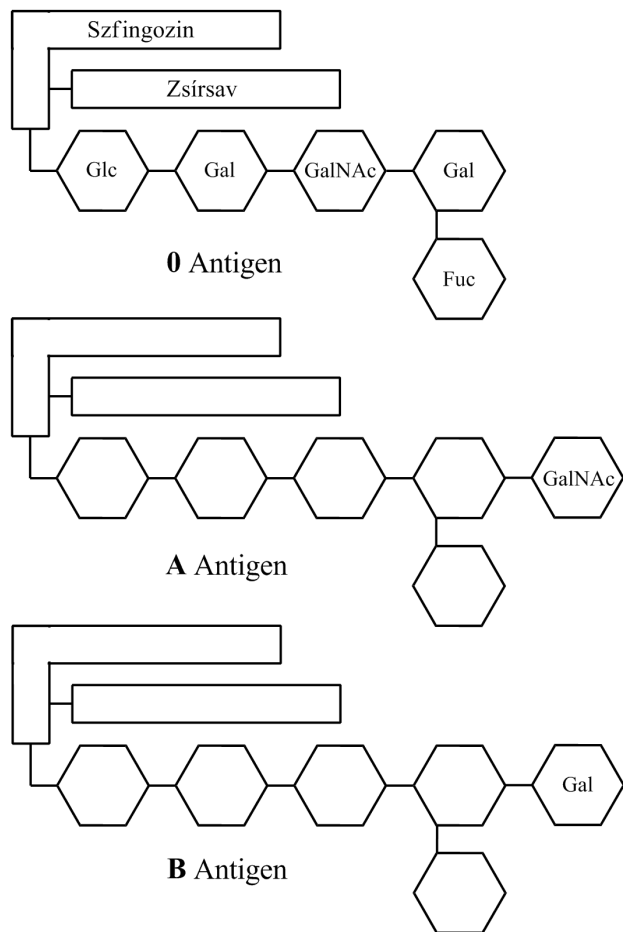


5. Ábra. A biológiai makromolekulák információhordozó kapacitása a szerkezeti sokféleség alapján (logaritmikus lépték).

A fenotípusos variációk egyik közismert esete az **emberi vércsoportok** eltérése, ami szintén szénhidrát szerkezetek különbözőségére vezethető vissza (6. Ábra).

A **sejtfelszíni glikánok** közvetítése nélkül nem történnének meg olyan alapvető biológiai jelenségek, mint a megtermékenyítés (az ivarsejtek egymásra találása), a

sejtdhézió, a sejtsztódás kontakt gátlása, az immunválasz kialakulása, a vírusreplikáció, a parazitaferőzések, a gyulladásos folyamatok, vagy a hormonok, toxinok megkötődése a sejteken.



6. Ábra. Az AB0 vércsoportokat meghatározó glikoszfinbolipid antigének vázlatos szerkezete.

A sejtplazmában lévő **fehérjék glikozilezésének** funkciói pl. proteázokkal vagy antitestekkel szembeni védelem, a natív konformáció stabilizálása, biológiai funkciók ki- vagy bekapcsolása, töltések hordozása, víz megkötése.

Csak az utóbbi két évtizedben vonták részletesebb tanulmányozás alá a mind a sejtplazmában, mind a sejtmagban általánosan előforduló, *N*-acetyl- $\beta$ -D-glükózaminnal történő monoglikozilezést (**O-GlcNAc-ilezés**). Ez a módosulás kiegészíti a fehérjék foszforilezését, amennyiben azonos aminosav oldalláncokon megy végbe, illetve verseng is avval a szabályozó funkciók megvalósításában. Az O-GlcNAc-ilezés szerepét egyebek között kimutatták a transzkripciónak, a translációnak, a hőssokkfehérjék működésének, a fehérjék szelektálásának és életciklusuknak a szabályozásában, stressz- és tápanyag szenzorként, valamint egyebek között diabetesben, rákban és neurodegeneratív betegségeken.<sup>20</sup>

A **szénhidrátok a gyógyszerkincsben** az orvosi gyakorlatban kiterjedten alkalmazott számos természetes eredetű és szintetikus hatóanyagban megtalálhatók. A szénhidrát egység hiánya jellemzően a hatás elvesztésével jár.

A teljesség igénye nélkül sorolunk itt fel néhányat:

- **Monoszacharid származékok** – antraciklin antibiotikumok (pl. Doxorubicin, Daunorubicin és félszintetikus származékaik, amelyek citotoxikusak, rákellenes hatásúak), nukleozidok, nukleotidok (pl. a leukémia ellen javallt FludarabinePhosphate, a HIV elleni Stavudine, az antiaritmiás hatású Adenosine, az RSV vírus ellen aktív Ribavirin, a kardioprotektív Acadesine, a magyar fejlesztésű, herpeszvírus ellen alkalmazott Hevizos), az antifungális poliénmakrolid Amphotericin B, a rák kemoterápiában használt Etoposide és Pentostatin, a Lincomycin és a Clindamycin. Több monoszacharid egységet tartalmaz néhány makrolid antibiotikum, (pl. Erythromycin, Dirithromycin, Clarithromycin, Azithromycin).
- **Diszacharidok és konjugátumaik** – pl. a gasztro-intesztinális fekélyek ellen javallt Sucralfate, a bélmozgást serkentő Lactulose, a glikopeptid antibiotikum Vancomycin.
- **Trisacharidok** – pl. a Tobramycin antibiotikum, a szívre ható szteroid glikozid Digoxin.
- **Oligo- és poliszacharidok** – pl. az antitrombotikus hatású heparin és szintetikus analagonjai, a baktericid Streptomycin és Neomycin, a II. típusú diabetes kezelésére alkalmazott Acarbose.<sup>21</sup>

A glikobiológiai ismeretek szaporodásával egyre több új, gyakran a szerkezetalapú gyógyszertervezés alkalmazásával kifejlesztett szénhidrátszármazék és **glikomimetikum** kerül gyógyszerári forgalomba: pl. az influenzavírus ellen alkalmazott Relenza és Tamiflu, a Gaucher-betegségben használt Zavesca, az epilepszia elleni Topamax, az osteoarthritisben javallt Orthovisc. Számos, a szénhidrát-lektin kölcsönhatásokat befolyásoló szer van a klinikai kipróbálás különböző fázisaiban, amelyek pl. kardiovaszkuláris károsodások, asztma, pikkelysömör, allergiás bőrbántalmak, mélyvénás trombózis, daganatos áttétek esetén hozhatnak újszerű megoldásokat.<sup>22</sup>

Patogénekből származó poliszacharidok és immunogén proteinek konjugátumai (**konjugált vakcinák**) már a piacon, illetve klinikai kipróbálás alatt vannak baktériumok, gombák, vírusok, paraziták, tumorok ellen.<sup>23</sup>

A fentiekben vázlatosan érintett ismeretek és a fejlesztések alapján a szénhidráttudomány várhatóan igen jelentősen hozzájárulhat az **egészségtudomány, egészségipar** fejlődéséhez (pl. új gyógyszercélpontok, hatásmechanizmusok, hatóanyagok felfedezésével/ kifejlesztésével, vagy a személyre szabott orvoslás terén), az **energiatermeléshez** (a növényi sejtfalakban tárolt energia felhasználása bioüzemanyagok formájában), az **anyagtudomány** és a **vegyipar** újabb irányainak létrehozásához (pl. szénhidrát polimerek felhasználásának szélesítése, szénhidrátok, mint szerves vegyipari nyersanyagok). Ennek érdekében az alábbi területeken várható és/vagy szükséges jelentős eredményeket/ áttöréseket elérni: **szintézis** (tetszőleges glikán előállítás, glikánszintézis automatizálása, glikoenzim inhibitorok tervezése és készítése), **analitika** (technológiák kidolgozása biológiai mintákból származó glikánok, glikokonjugátumok tisztítására, szerkezetük azonosítására), **glikoenzimek** (gének és enzimaktivitások azonosítása, hasznosításuk),

**glikoinformatika** (glikán adatbázisok, számítási kémia, molekulamodellezés).

Az egyre gyarapodó szénhidráttudományi felismerések csak akkor tudnak széles körben hasznosulni, ha e korszerű ismeretek az oktatásba is eljutnak. Szükséges a modern **glikotudományok integrációja** a megfelelő tantárgyakba a képzési rendszer minden szintjén (beleértve a középfokú képzést is), és **oktatásuk** a kémia/vegyésszmérnöki szakokon túl a biológiai/biomérnöki, orvosi, anyagtudományi területeken is, hogy ezáltal mind a nagyközönség, mind a kutatók részéről gyorsabban megvalósulhasson a szénhidrátokkal kapcsolatos kutatási eredmények befogadása és hasznosítása.

A „szénhidrátok mindenütt” vezérmotívum jegyében álljon itt egy rövid lista a nagyvilágban és főképp Európában működő jelentős glikotudományi központokról:

- *Ausztrália* - Institute for Glycomics, Griffith University (<http://www.griffith.edu.au/science-aviation/institute-glycomics>)
- *Ausztria* - Glycobiology Division, Vienna Glycobiology, (<https://www.chemie.boku.ac.at/en/abteilung-fuer-biochemie-dchbc/glykobiologie-gruppe/>)
- *Ausztria* - Molecular Glycobiology, BOKU (<http://www.chemie.boku.ac.at/abteilung-fuer-biochemie-dchbc/glykobiologie-gruppe/gruppe-wilson/?&L=1>)
- *Csehország* - Department of Carbohydrates and Cereals (<http://sch.vscht.cz/wp/>)
- *Dánia* - Copenhagen Center for Glycomics (<http://glycomics.ku.dk>)
- *Egyesült Államok* - National Center for Glycomics and Glycoproteomics (<http://www.ncgg.indiana.edu/>)
- *Európai Unió* - European Science Foundation, EuroGlyco Forum (<http://www.egsf.org/>)
- *Finnország* - Finnish Glycoscience Graduate School (<http://www.hi.helsinki.fi/ggs/english/>)
- *Franciaország* - Centre de Recherches sur les Macromolécules Végétales (Cermav), CNRS (<http://www.cermav.cnrs.fr/en/user/1407>)
- *Hollandia* - Bio-organic Synthesis, Leiden Institute of Chemistry (<http://biosyn.lic.leidenuniv.nl>)
- *Hollandia* - Carbohydrate Competence Centre (<http://www.ccresearch.nl/en/>)
- *Horvátország* - Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Zagreb (<http://lauc.pharma.hr>)
- *Írország* - National Institute for Bioprocessing Research and Training (NIBRT) (<http://www.nibrt.ie>)
- *Írország* - Glycoscience Ireland (<http://www.glycoscienceireland.ie/>)
- *Japán* - Mizutani Foundation for Glycoscience (<http://www.mizutanifdn.or.jp/>)
- *Kanada* - Alberta Glycomics Center (<http://www.glycomicscentre.ca/>)
- *Lengyelország* - Laboratory of Fungal Glycobiology (<http://www.ibb.waw.pl/en/structure/ibb-departments/laboratory-fungal-glycobiology>)
- *Nagy-Britannia* - Glycosciences Laboratory (<http://www1.imperial.ac.uk/glycosciences/>)

- *Nagy-Britannia* - GlycoTRIC (<http://www3.imperial.ac.uk/glycotric>)
- *Nagy-Britannia* - Oxford Glycobiology Institute (<http://www.bioch.ox.ac.uk/glycob/>)
- *Nagy-Britannia* - York Structural Biology Laboratory (<http://www.york.ac.uk/chemistry/research/ysbl/>)
- *Németország* - Max Planck Institute of Colloids and Interfaces (<http://www.mpikg.mpg.de/en/bs>)
- *Norvégia* - Norwegian Biopolymer Laboratory, NTNU (<http://www.biotech.ntnu.no/nobipol/index.php>)
- *Olaszország* - Biotechnology and Biosciences Department, Milano-Bicocca (<http://www.unimib.it/go/888888907/Home/Italiano/Elenco-Docenti/NICOTRA-FRANCESCO-dipartimento-di-biotecnologie-e-bioscienze>)
- *Olaszország* - Chemistry for Life Sciences, University of Milan (<http://eng.chimica.unimi.it/ecm/home/research/themes-and-lines-of-research/chimica-per-le-life-sciences>)
- *Portugália* - Carbohydrate Chemistry - Center of Chemistry and Biochemistry, University of Lisbon (<http://cqb.fc.ul.pt/research/carbohydrate-chemistry/>)
- *Svájc* - Institute of Microbiology, ETH-Zurich (<http://www.micro.biol.ethz.ch/research/aebi/maebi>)
- *Svájc* - SIB Swiss Institute of Bioinformatics (<http://www.isb-sib.ch>)
- *Svédország* - GOTGLY (<http://www.biomedicine.gu.se/biomedicine/research/niclas-karlsson/gothenburg-glycosciences/>)
- *Szlovákia* - Department of Structure and Function of Saccharides, Slovak Academy of Sciences (<http://www.modlab.chem.sk/home/projects/projects.html>)

A listából kitűnik, hogy nemcsak a tudományos nagyhatalmak, hanem a Magyarországgal összevethető lélekszámú és nemzeti jövedelmű országok is fenntartanak a szénhidráttudományi területeken működő intézményeket, kutatócsoportokat, alapítványokat, hálózatokat. Hazánkban a szénhidráttudományok messze nem élveznek ilyen támogatást. A Magyar Kémiai Folyóirat 2002. novemberi számában a magyarországi szénhidrátkémiai kutatások első évszázadáról megjelent összefoglaló<sup>24</sup> mintegy 20 kutatóhelyről tesz említést. A 2012-ben az MTA Kémiai Tudományok Osztálya részére készült helyzetjelentés már csak fele ennyi aktív kutatási egységet sorolt fel, amelyek fő- vagy mellékprofilként szénhidrátokkal foglalkoznak. Közülük az *MTA TTK Szénhidrátkémiai Laboratóriuma* 2014 végén befejezte működését.

A „Szénhidrátok mindenütt” megközelítést kozmikus méretűre tágitja egy egészen új felismerés: az *Európai Déli Observatórium* ESO ALMA (European Southern Observatory Atacama Large Millimeter/submillimeter Array) antennarendszerével cukormolekulákat fedeztek fel egy fiatal kettőscsillag, az IRAS 16293-2422 körül.<sup>25</sup> Ez az első alkalom, hogy egy kialakuló bolygórendszerben azonosították az élet egyik fontos alkotóelemét: **glikolaldehid** (HO-CH<sub>2</sub>-CH=O) molekulát, vagyis egyszerű cukrot észleltek.<sup>26</sup>



## Hivatkozások

1. <http://www.ancient.eu/image/573/> (Dec 15, **2014**)
2. [http://www.ipst.gatech.edu/amp/collection/museum\\_invention\\_paper.htm](http://www.ipst.gatech.edu/amp/collection/museum_invention_paper.htm) (Dec 17, **2014**)
3. <http://www.hrc.utexas.edu/educator/modules/gutenberg/invention/papermaking/> (Dec 14, **2014**)
4. <http://books.google.co.uk/books?id=Y96agmiQP7gC&lpg=PA24&pg=PA24#v=onepage&q&f=false> (Dec 16, **2014**)
5. Field, C. B.; Behrenfeld, M. J.; Randerson, J. T.; Falkowski, P. *Science* **1998**, *281*, 237-240.
6. Klemm, D.; Kramer, F.; Moritz, S.; Lindstrom, T.; Ankerfors, M.; Gray, D.; Dorris, A. *Angew. Chem. Int. Edit.* **2011**, *50*, 5438-5466.
7. Lichtenthaler, F. W., Ed. *Carbohydrates as Organic Raw Materials I*; VCH Weinheim, **1991**.
8. Descotes, G., Ed. *Carbohydrates as Organic Raw Materials II*; VCH Weinheim, **1993**.
9. van Bekkum, H.; Roper, H.; Voragen, F., Eds. *Carbohydrates as Organic Raw Materials III*; VCH Weinheim, **1996**.
10. Praznik, W.; Huber, A., Eds. *Carbohydrates as Organic Raw Materials IV*; WUV Universitätsverlag: Vienna, **1998**.
11. *Carbohydrates as Organic Raw Materials V*; [http://cormv.fc.ul.pt/docs/Book\\_abstracts\\_CORMV.PDF](http://cormv.fc.ul.pt/docs/Book_abstracts_CORMV.PDF): Lisbon, **2009**.
12. Cherubini, F. *Energ. Convers. Manage.* **2010**, *51*, 1412-1421.
13. Kobayashi, H.; Fukuoka, A. *Green Chem.* **2013**, *15*, 1740-1763.
14. Chatterjee, C.; Pong, F.; Sen, A. *Green Chem.* **2015**, *17*, 40-71.
15. Lee, R. A.; Lavoie, J.-M. *Animal Frontiers* **2013**, *3*, 6-11.
16. <http://biofuel.org.uk/third-generation-biofuels.html> (Dec 18, **2014**)
17. Gabius, H. J.; Siebert, H. C.; André, S.; Jiménez-Barbero, J.; Rüdiger, H. *Chembiochem* **2004**, *5*, 741-764.
18. Werz, D. B.; Ranzinger, R.; Herget, S.; Adibekian, A.; von der Lieth, C. W.; Seeberger, P. H. *ACS Chem. Biol.* **2007**, *2*, 685-691.
19. Turnbull, J. E.; Field, R. A. *Nat. Chem. Biol.* **2006**, *3*, 74-77.
20. Varki, A.; Cummings, R. D.; Esko, J. D.; Freeze, H. H.; Stanley, P.; Bertozzi, C. R.; Hart, G. W.; Etzler, M. E. Eds.; Cold Spring Harbor Laboratory Press: Cold Spring Harbor (NY), **2009**.
21. Klyosov, A. A. *ACS Symp. Ser.* **2012**, *1102*, 3-22.
22. Ernst, B.; Magnani, J. L. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2009**, *8*, 661-677.
23. Astronomo, R. D.; Burton, D. R. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2010**, *9*, 308-324.
24. Lipták, A.; Pintér, I.; Somsák, L. *Magy. Kém. Foly.* **2002**, *108*, 467-491.
25. Jorgensen, J. K.; Favre, C.; Bisschop, S. E.; Bourke, T. L.; van Dishoeck, E. F.; Schmalzl, M. *Astrophys. J. Lett.* **2012**, 757.
26. <http://www.space.com/17345-sugar-molecules-discovered-young-star.html> (Dec 16, **2014**)

## Carbohydrates everywhere

This paper is based on the introductory presentation and the closing remarks of a scientific session organized by the Section of Chemical Sciences of the Hungarian Academy of Sciences in the frame of the Feast of the Hungarian Science 2014. Brief descriptions on carbohydrates are given from various viewpoints such as historical background, composition of biomass, utilization of bulk polysaccharides, sugars as organic raw materials in the biorefinery concept, production of bioethanol, glycans as the most widespread molecules in living organisms, sugar code as the third language

of biology, contribution of the glycom to the phenotypic diversity of living creatures, roles of glycans in biological recognition and signalling events, carbohydrates as constituents of drugs and vaccines. The potential of glycoscience in promoting health science, energy production and materials science is mentioned along with necessary developments in glycan synthesis and analysis, study of glycoenzymes and glycoinformatics. An impressive outlook to international development and existing centres of glycoscience called the attention to the situation of this field in Hungary showing an opposite tendency.

# Ciklodextrinek: nanoméretű konténerektől a terápiás eszközökig

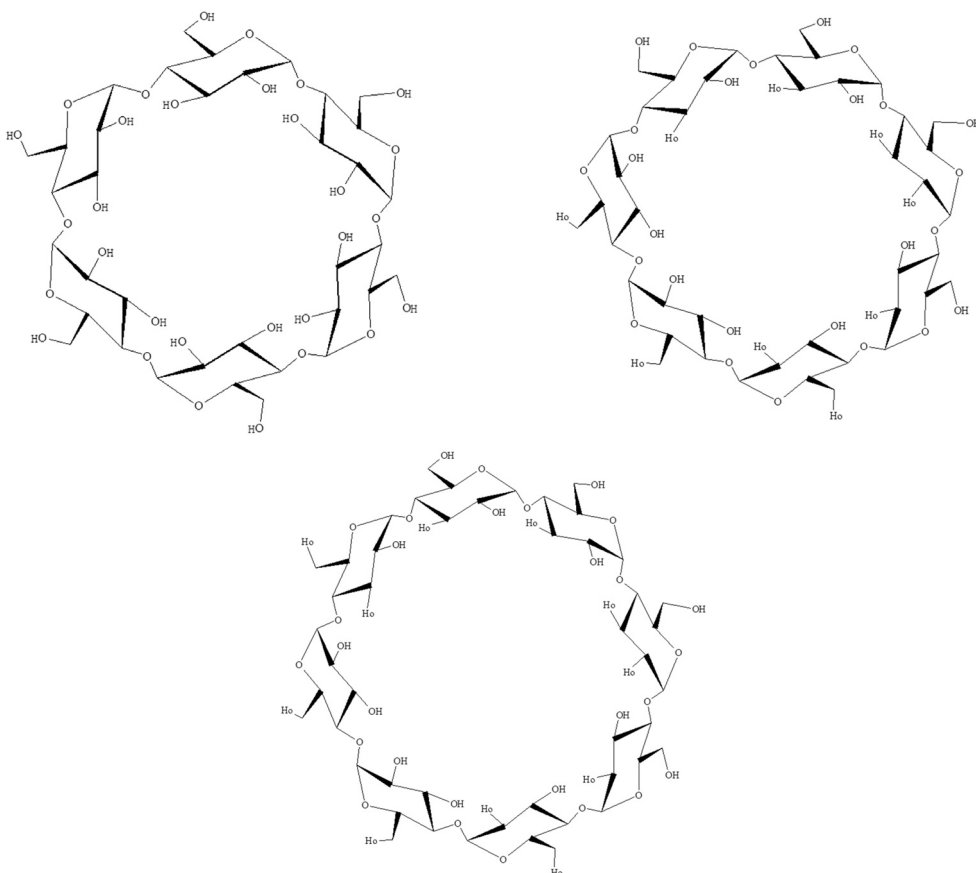
SZENTE Lajos\*

CycloLab Kft. 1097 Budapest, Illatos út 7.

## 1. A ciklodextrinek szerkezete és funkcionális sajátosságai

A ciklodextrinek (CDk) azon ritka ipari nyersanyagok közé tartoznak, melyek a pertolkémiától függetlenek: forrásuk a növényi fotoszintézis következtében folyamatosan újratermelődő poliszacharid, a keményítő. A keményítőből

enzimes átalakítással ma már jó hozammal, nagy tisztaságban és gazdaságosan állíthatók elő. Az iparilag gyártott alap ciklodextrinek a hat- ( $\alpha$ -CD), hét ( $\beta$ -CD)- vagy nyolc ( $\gamma$ -CD) glükopiranoz egységből álló, kónikus henger alakú tartály molekulák, egyszerűsített szerkezetüket az 1. ábra mutatja.



1. Ábra. Az  $\alpha$ -, a  $\beta$ - és a  $\gamma$ -ciklodextrin szerkezete.

A ciklodextrin cilinder molekulák ürege a glükóz egységek számától függően 0.5-1.0 nanométer között változik. Ezekbe a kis nano-tartályocskákba alifás molekulák vagy egy-három aromás gyűrűből álló szerkezetek is részben vagy egészben beleférnek. A ciklodextrinek üregének felületén található glikozidos oxigénatomok és vázhidrogének miatt a gyűrű belső felszíne apoláris sajátosságú. A külső felszínen elhelyezkedő hidroxilcsoportok a molekulát kívülről polárisrá, vízben oldódóvá teszik.<sup>1</sup>

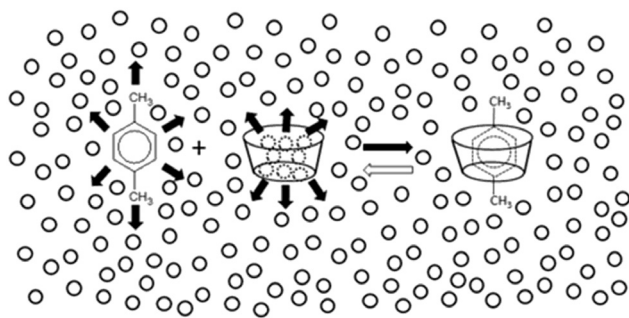
## 2. A ciklodextrinek funkcionális sajátossága: a zárványkomplex-képzés

A ciklodextrinek mint gazdamolekulák, képesek magukba zárni a víznél kevésbé poláris, geometriailag az adott üregnek

megfelelő méretű ún. vendégmolekulákat. E molekuláris „vendégszeretet” eredménye a reverzibilis, nem-kovalens zárványkomplexek képződése. (2. ábra)

A zárványkomplexbe épült vendégmolekula a körülményektől függő mértékben és ideig tartózkodik az üregben, abból disszociációval szabaddá válhat. A ciklodextrinek zárványkomplex-képző tulajdonsága többféle gyakorlati hasznosítási lehetőséget kínál. A komplexképződés lényegében egy molekuláris szintre kicsinyített csomagolási-kapszulázási folyamat. A ciklodextrin technológia első kb. 25 évig tartó korszakát a zárványkomplex-képződésen alapuló alkalmazások jellemezték: a gyógyszer- és élelmiszeriparban, ezt követően a kozmetikában is.<sup>2, 3, 4</sup>

\* e-mail: szente@cyclolab.hu

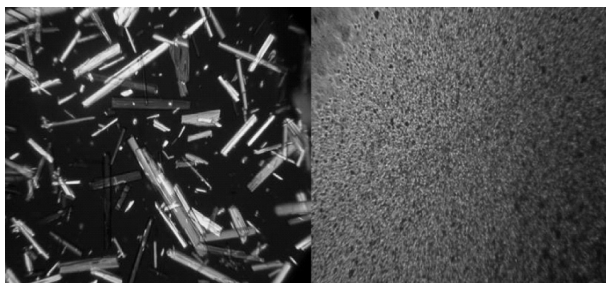


2. Ábra. A ciklodextrin zárványkomplekképződés egyszerűsített folyamata (az ábrán lévő kis körök vízmolekulákat reprezentálnak).

A zárványkomplex-képződés gyakorlatban hasznosítható primer következményei:

- **új szilárd fázisok létrejötte:** folyékony vagy gáz halmazállapotú anyagok ciklodextrin komplexei szilárd kristályos vagy amorf megjelenésűek, illetve a kristályos vegyületek molekulárisdiszperz komplexei rendszerint új kristályformák is;
- **molekuláris kapszulázás:** a ciklodextrin nano-üregbe zárt hatóanyagok molekulárisan diszperz állapotba kerülnek, „becsomagolt” állapotuk miatt stabilitásuk mind fizikai (pl. illékonyság) mind kémiai (pl. oxidáció, fotokémiai bomlás, stb) értelemben fokozódik.

**Új típusú szilárd fázisok létrejötte:** A zárványkomplekképződés során folyékony- és gáz halmazállapotú anyagok is szilárd állapotba kerülnek.<sup>5</sup> A kristályos vegyületek ciklodextrin komplexei pedig többnyire új típusú kristályos megjelenést mutatnak, vagy amorf szilárd fázisokká alakulnak (lásd 3. ábra).

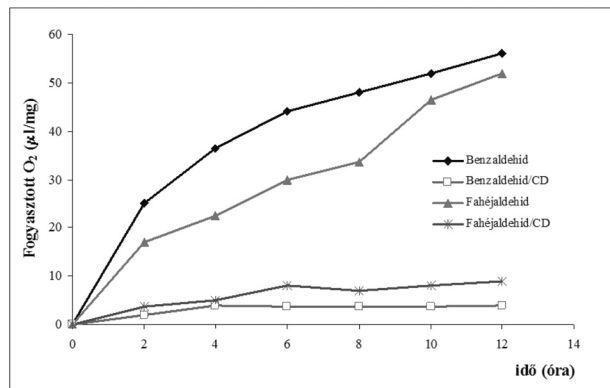


2. Ábra. A piroxicám (fent, baloldali fotó) és a piroxicám-β-ciklodextrin zárványkomplex (fent, jobboldali fotó) azonos nagyítású mikroszkópos képe polarizált fényben, és ezt a komplexet tartalmazó, piacon levő gyógyszerek.

**A ciklodextrin alapú molekuláris “gondoskodás” stabilitásfokozó hatása:** A ciklodextrin üregében “megbúvó” vendégmolekulák a környezet hatásaival szemben védett állapotban tartózkodnak mindaddig, míg a komplexek nem

disszociálnak. A molekuláris kapszulázottság következtében az illékony vegyületek mozgékonysága, egyensúlyi gőznyomása csökken, fizikai értelemben stabilak maradnak. A kémiai értelemben érzékeny molekulák komplexált állapotban védettek maradnak, stabilitásuk megnő.

A ciklodextrinek stabilizáló hatását a 4. ábra illusztrálja. A szabad állapotban gyorsan oxidálódó aldehidek ciklodextrin complexbe zárt formában formában még tiszta oxigén atmoszférában is alig fogyasztanak oxigént és alakulnak a megfelelő savvá.<sup>6</sup>



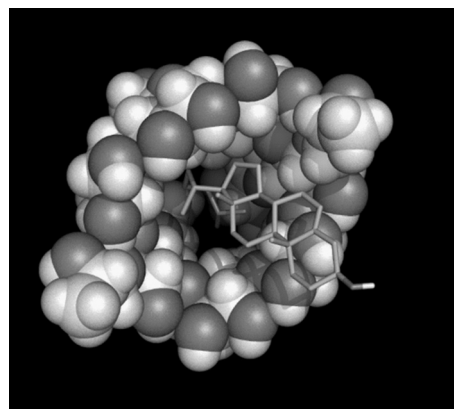
4. Ábra. A szabad- és a komplexbe zárt benzaldehid és a fahéjaldehyde oxigénfogyasztása Warburg készüléken meghatározva.

### 3. A ciklodextrinek mint oldékonyságfokozó segédanyagok

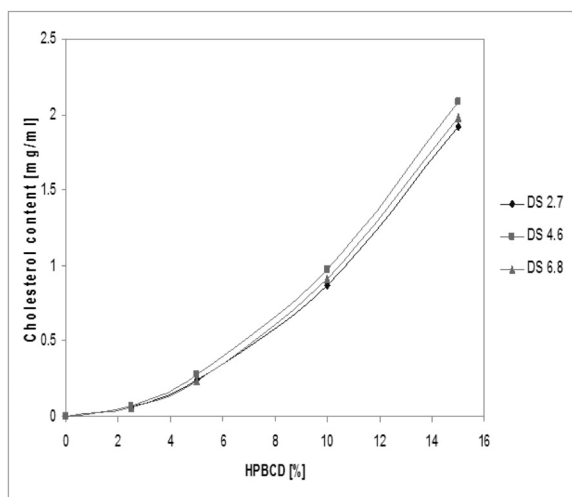
A lipofil hatóanyagok ciklodextrin komplexeinél a ciklodextrin hidrofil külsejű burokként öleli körül a vendégmolekulát, “elfedi” annak hidrofób jellegét. Ez a hidrofil csomagolás fokozott vízdoldékonyságot biztosít a lipofil vendégmolekula számára (5/a és 5/b ábra).

Az oldékonyság fokozására csak olyan ciklodextrinek alkalmasak, melyek vízben szinte korlátlanul oldódnak, és oldott molekuláik nem mutatnak számottevő önszerveződést, aggregációt.<sup>7</sup> Napjainkban több engedélyezett oldatos gyógyszerformában három ciklodextrin-származékot alkalmaznak szolubilizálószerként:

- a 2-hidroxiopropil-β-ciklodextrint (HPBCD, 6. ábra)
- a 2-hidroxiopropil-γ-ciklodextrint (HPGCD)
- a szulfobutyléter-β-ciklodextrint (SBEC, 6. ábra)



5/a. Ábra. A koleszterin hidrofil “burkolása” hidroxiopropil-béta-ciklodextrinnel: a képződött zárványkomplex számítógépes modellje.<sup>7</sup>



5/b. Ábra. A koleszterin vízdékonysága hidroxipropil-béta-ciklodextrin jelenlétében szobahőmérsékleten.

Mindhárom szolubilizáló ciklodextrinre igaz, hogy sokkomponensből álló kompozit izomerelegyek, melyek szilárd állapotban amorf, higroszkópos porok, vízben kitűnően oldódnak. Mindhárom ciklodextrin származék hatékonyan fokozza lipofil vegyületek vízdékonyságát, és toxicitást még nagy koncentrációban sem okoznak az élő szervezetben.<sup>8</sup>

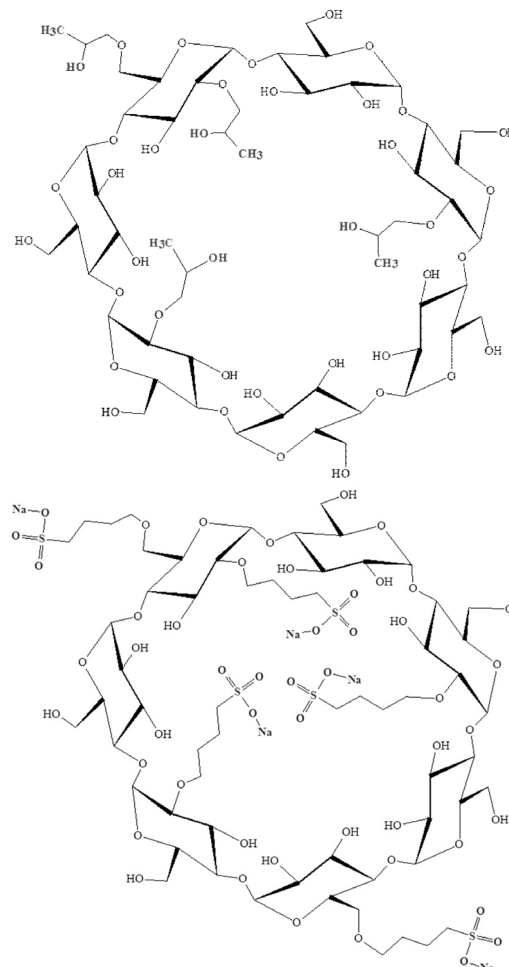
#### 4. Az üres ciklodextrin nanoüregek terápiás alkalmazása

A ciklodextrin kutatás-fejlesztés 2000 körül egy váratlan, új irányt vett: ekkor kezdtek el olyan biológiai jellegű eredményeket publikálni, melyek szerint egyes ciklodextrinek bizonyos koncentrációban és körülmények között önmaguk is mutatnak terápiás hatásokat.

#### 5. Egy ciklodextrinből gyógyszer lesz: Sugammadex® az aneszteziológiában

A szelektív komplexképzésen alapuló eljárás, melynek során egy „üres” ciklodextrint alkalmaztak sikerrel klinikai

detoxikálásra, 1983 óta ismert.<sup>9, 10</sup> Pitha és Szenté ismerték fel elsőként, hogy egy kémiaiailag megfelelően módosított ciklodextrin önmagában képes a vérben keringő toxikus lipofil anyagok (pl. retinoidok) eltávolítására a szervezetből.



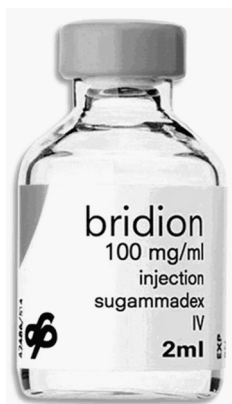
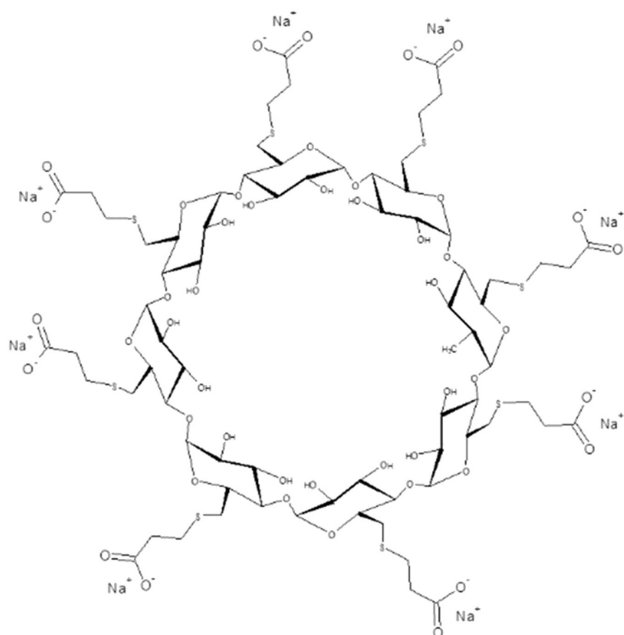
6. Ábra. A két leggyakrabban használt szolubilizáló segédanyag, a 2-hidroxipropil- $\beta$ -ciklodextrin (felső rajz) és a szulfobutyléter- $\beta$ -ciklodextrin (alsó rajz) egyszerűsített szerkezete.



7. Ábra. Néhány, ciklodextrinnel szolubilizált (diklofenak, indometacin, alfaxalon és ziprasidon) hatóanyagú, forgalomban levő gyógyszerkészítmény.



Ezt, a szelektív komplexképződésen alapuló elvet használja egy, már a klinikai gyakorlatba bevezetett terápia, ahol egy adott farmakon „csapdába ejtése” és a szervezetből történő eltávolítása történik egy alkalmas ciklodextrin származékkal. Az eljárás során a gyógyszer-hatóanyag igen nagy stabilitási állandójú zárványkomplexet képez a ciklodextrin antidótummal. Az AKZO-Organon kutatói a műtéti altatásnál használt izomrelaxánsok (az aminoszteroid szerkezetű rocuronium) eltávolítására terveztek meg és szintetizáltak, majd engedélyeztettek egy, a fenti hatóanyagot szelektíven és rendkívül erősen komplexáló ciklodextrint.<sup>11</sup> A fejlesztés célja a műtéti altatás kockázatának és a posztoperatív ápolás költségeinek csökkentése volt olyan módon, hogy az eljárás ne járjon számottevő mellékhatással. Az izomrelaxánsra hangolt „kémiai csapda” az optimalizált gazdamolekula, egy  $\gamma$ -ciklodextrin, melynek mind a nyolc primer hidroxilcsoportját tiopropánsavval helyettesítették, míg a 16 szekunder hidroxilcsoport érintetlen marad (8. ábra).



**8. Ábra.** A Sugammadex, a rocuroniumra hangolt nyolckarú  $\gamma$ -ciklodextrin kémiai „csapda” szerkezete (felül) és azt tartalmazó injekciós készítmény.

A Sugammadex-rocuronium zárványkomplex stabilitási állandója  $10^7$  1/M nagyságrendű, azaz fiziológiás körülmények között a komplex disszociációja nem történik meg. Ily módon, az izomerelaxáns kiürülése a páciens

szervezetéből egy újabb antidótum gyógyszer-hatóanyag alkalmazása nélkül valósul meg.<sup>12</sup>

A Sugammadex/Bridion® terméké fejlesztése - amely a nem-kovalens komplexképződés gyakorlati alkalmazhatóságának elegáns példája - a modern ciklodextrin kémia talán legjelentősebb felfedezése. Helyénvalónak tartom megjegyezni, hogy a Sugammadex korai fejlesztési szakaszában - a gazda-vendég komplexképződés optimalizálásánál - a CycloLab kutatói meghatározó szerepet töltöttek be. Később, a termékfejlesztés végső szakaszában, a hatóanyag szennyezésprofiljának javításában ismét a hazai ciklodextrin kutatók játszottak meghatározó szerepet.

Ezzel az újszerű terápiás eljárással további lehetőségek nyíltak a ciklodextrinnek segített szelektív hatóanyag mobilizálás, vagy éppen immobilizálás elvén működő terápiák kidolgozására. Jelenleg több, biztató klinikai vizsgálat folyik súlyos mérgezést okozó toxinok ciklodextrin komplexálással történő eltávolítására, a toxin célmolekulák szerkezetére hangolt kémiai csapdák alkalmazásával.<sup>13</sup>

## 6. Ciklodextrin egy ritka, gyógyíthatatlan betegség kezelésében

A Sugammadex-hez hasonló működési elvet követve kapott ún. „Orphan Drug” státuszt az injekciós adalékanyagként régóta használt hidroxipropil- $\beta$ -ciklodextrin egy ritka, gyógyíthatatlan lipidtárolási betegség terápiajában. Az FDA ezt a ciklodextrint önmagában, a gyermeki Alzheimernek is nevezett Nieman-Pick C-betegség kezelésére engedélyezte 2010-ben. A terápia - részben igazolt - lényege, hogy a lipidkomplexáló és azokat mobilizáló ciklodextrin a sejtekbe jutva „átvállalja” a genetikai hiba miatt hiányzó koleszterin- és gangliozid-szállító fehérjék működését.<sup>14, 15</sup> A hidroxipropil- $\beta$ -ciklodextrin az Egyesült Államokban, Japánban és EU-ban ún. Orphan Drug státuszt kapott a gyógyíthatatlan lipidtárolási betegség kezelésére.<sup>16</sup> Jelenleg a világon 14 páciens kezelése folyik, néhányukat már több mint 5 éve tartják életben ezzel a lipid-ciklodextrin komplexképzésen alapuló módszerrel.

## Összefoglalás

Az elmúlt csaknem 40 év alatt a ciklodextrin technológia a modern ipar szinte minden területén talált gyakorlati alkalmazást. A ciklodextrin tartalmú termékekből jelenleg több mint 50 humán gyógyszer, kb. ezer élelmiszeripari-, kozmetikai- és háztartásvegyipari termék szolgálja az emberiség egészségét kényelmét.

Az 1975-ben, Szejtli József által kezdeményezett és évtizedekig „vezényelt” szisztematikus ciklodextrin kutatás-fejlesztés és ipari termelés következményeként a ciklodextrinek tankönyvi tétellé és ipari komoditássá váltak. A munkásságunk kezdetekor néhány grammos szinten elérhető, igen drága és kétes jövőjű szénhidrát segédanyagokból ma évente 14-15 ezer tonnát használnak fel. A ciklodextrinnek kapcsolatos tudományos publikációk és szabadalmak megjelenésének dinamikája - még 40 év után is - töretlen, jelenleg 62.000 közleményt tartunk nyilván, melyhez a magyar ciklodextrin kutatás hozzájárulása

igen jelentős. A Szejtli által alapított magyar kutató-fejlesztő vállalkozás immár 25 éve szolgálja a nemzetközi ciklodextrin alapú innovációt, számos sikeres piacon levő termék fejlesztéséhez (6 gyógyszer, ill. terápiás eljárás) járult hozzá. A CycloLab ma már nemzetközi elismerést kivívott márkánév, a megbízható szakmai tudás és innováció garanciája, melyet olyan cégek sikeres termékei jeleznek, mint a Novartis, a Pfizer, a Sandoz, a Procter and Gamble, AKZO-Organon, a Nestlé, a Sigma-Aldrich, stb. A magyar ciklodextrin kutatás-fejlesztést a szakma immár negyven éve a nemzetközi ciklodextrin technológia éllovasának tartja.

### Hivatkozások

1. Szejtli, J. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1743-1754.
2. Szejtli, J.; Bánky-E.; Szente, L. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung* **1979**, 101, 27-46.
3. Buschmann, H. J.; Schollmeyer, E. *J. Cosmet. Sci.* **2002**, 53, 185-191.
4. Citernes, U.; Sciacchitano, M. *Cosmetics and Toiletries* **1995**, 110, 53-61.
5. Szejtli, J. *Cyclodextrin Technology*, **1988**, Kluwer Acad. Publ. Dordrecht, Netherlands,
6. Szente, L.; Szejtli, J. *Trends in Food Science & Technology* **2004**, 15, 137-142.
7. Szente, L.; Szejtli, J. *Adv. Drug Del. Rev.* **1999**, 36, 17-28.
8. Stella, V. J.; He, Q. *Toxicol. Pathol.* **2008**, 36, 30-42.
9. Pitha, J.; Szente, L. *Life Sci.* **1983**, 32, 719-23.
10. Carpenter, T.O.; Pettifor J.M.; Russell R.M.; Pitha, J.; Mobarhan, S.; Ossip M.S.; Wainer, S.; Anast, C. *J. Pediatrics*. **1987**, 111, 507-12.
11. Bom, A.; Bradley, M.; Cameron, M.; Clark, J.K.; van Egmond, J.; Feilden, H.; MacLean, E.; Muir, A.; Palin, R.; Rees, D.; Zhang, M.Q. *Angew. Chem. Intl. Ed.* **2002**, 41, 265-270.
12. Naguib, M. *Anesth. Analg.* **2007**, 104, 575-81.
13. Cai, Kai-Yong; Li, Jing-Hua; Luo, Zhong; Hu, Yan; Hou, Yan-Hua; Ding, Xing-Wei. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 7719-7721
14. Matsuo, M. *Mol. Genet. Metab.* **2013**, 108, 76-81.
15. Ramirez, C. M.; Liu, Benny; Taylor, A M.; Repa, J.; Burns, D. K.; Weinberg, A.G.; Turley, S.D.; Dietsch, J. M. *Pediatric Res.* **2010**, 68, 309-315.
16. Liu, B. *Clin. Lipidol.* **2012**, 7, 289-301.

### Cyclodextrins: from nanosized containers to therapeutic tools

The past 40 years have witnessed the widespread utilizations of cyclodextrins in nearly every segment of industry. Today, an about 50 approved pharmaceuticals, hundreds of food and personal care products serve the health, nutrition, hygiene and well being of humans.

The systematic research and development activities in Hungary initiated by József Szejtli in 1975, resulted in transforming cyclodextrins from scientific curiosity to industrial reality and commodities. Szejtli and his team made cyclodextrin-related academic and applied research and inventions to real innovation, the industrial realization of opportunities offered by these nano-sized molecular containers. In the beginning of our works, around 1975, cyclodextrins were available only on gram scale and were

thus expensive, rare chemicals. Today, the global annual production of cyclodextrins reaches the amount of 10 thousand metric tons and the products containing them represent a value of over a billion USD. The dynamics of the appearance of scientific publications and patents on cyclodextrins seems to remain unchanged even after 40 years.

CycloLab, the Budapest-based privately owned Hungarian research and development Laboratory, has been recognized and acknowledged as the center of international cyclodextrin science and technology for over 25 years. This laboratory has significantly contributed to the market success of a number of cyclodextrin-enabled products by companies, like Wacker, Novartis, Sandoz, Procter and Gamble, AKZO-Organon, Sigma-Aldrich, just to name a few.

# Megemlékezés Lipták András nemzetközileg elismert szénhidrátkémikusról

ANTUS Sándor\*

*Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszék, 4010 Debrecen, Pf.20*

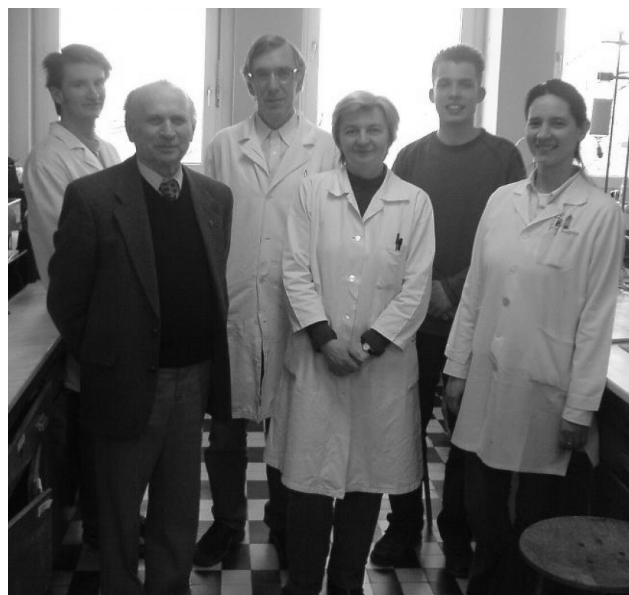
A szénhidrátkémia nemzetközileg elismert művelőjének Lipták András Széchenyi-díjas akadémikus, egyetemi tanárnak, Debrecen város díszpolgárának 2012. június 11.-én bekövetkezett halálával pótolhatatlan veszteség érte a magyar tudományos életet. Széles körű nemzetközi elismertséget kiváltó tudományos és magas színvonalú lelkiismeretes oktatói munkájával, valamint sikeres tudományszervezői tevékenységével fél évszázadon keresztül hazánk szellemi felemelkedésén fáradozhatatlanul munkálkodott.



Lipták András szénhidrátkémiával Bognár Rezső (1913-1990) akadémikus munkatársaként a Kossuth Lajos Tudományegyetem (KLTE) Szerves Kémiai Tanszékén 1961-1966 között ismerkedett meg. Az 1961-ben a kitüntetéses vegyész diplomájának megszerzése után ugyanis Bognár professzor úr mellett lett gyakornok, majd egy év elteltével már tanársegédként a szénhidrát kémia egyik alapvető kérdésének, a glikozidos kötés térállásának meghatározásával foglalkozott. Ebben az időben a glikozidos kötés térállásának meghatározására a glikozidáz enzimekkel végzett kémiai vizsgálatok mellett a nátrium D-vonalán ( $\lambda = 589.3$  nm) mért fajlagos forgatóképesség mérését használták. Ez a fizikai adat a vizsgált molekula kiralitására jellemző *optikai rotációs diszperziós* (ORD) görbe egy pontja, melynek az oldószertől függő előjeléből és abszolút értékéből a glikozidos kötés térállására lehetett esetenként helyesen következtetni. Ezen összefüggés alaposabb tanulmányozása kapcsán a 19. század utolsó évtizedeiben már számos empirikus szabályt ismertek fel. Ilyen például a szénhidrátok körében megfogalmazott ún. Hudson szabály<sup>1</sup> is, melynek O- és N-glikozidokra történő kiterjesztésével foglalkozott. Eredményeit 1966-ban sikerrel megvédett egyetemi doktori értekezésében foglalta össze<sup>2</sup> és ezzel jelentősen hozzájárult a magyar kiroptikai spektroszkópia alapjainak lerakásához.

1967-ben az egyetem Természettudományi Karán folyó molekuláris szemléletű biológiaoktatást bevezetve Nánási Pál professzorral (1923-2013) a Biokémiai Tanszékét alapította meg és tudományos érdeklődése a szénhidrátok kémiájának széles területét felölelve egyre inkább a biológiailag aktív poli- és oligoszacharidok kémiai szintézise és hatásuk és szerkezetük közötti összefüggések feltárása felé fordult.

1974-ben a kémiai tudományok kandidátusa,<sup>3</sup> 1983-ban pedig a kémiai tudományok doktora lett<sup>4</sup>. 1984-ben egyetemi tanári kinevezést kapott a KLTE Biokémiai Tanszékére, melyet 1988 és 2000 között tanszékvezetőként irányított. Az irányításával folyó eredményes szénhidrát-kémiai kutatások támogatására a Magyar Tudományos Akadémia (MTA) 1996-ban tanszéki kutatócsoportot létesített, melynek munkáját 2005-ig irányította.



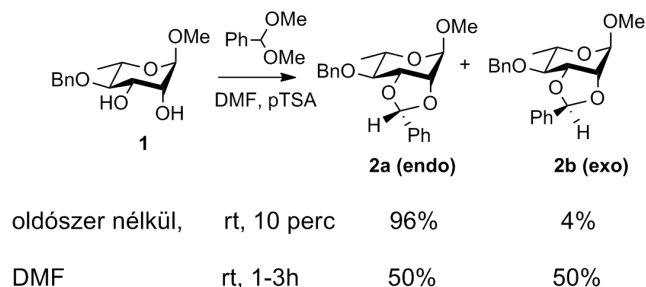
Ezt követően a Szénhidrátkémiai Kutatócsoport a vezetésemmel a Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszékére került, ahol Lipták András akadémikus tudásának legjavát adva professzor emeritusként haláláig segítette a munkánkat.

Szénhidrátok és származékaik szintézisének a legnehezebb feladat a megfelelő védőcsoport-stratégia és kapcsolási módszer megválasztása, illetve az adott célvegyülethez legjobban használható eljárás kidolgozása. Az elmúlt négy évtizedben ezen a területen Lipták akadémikus kutatócsoportjában hatalmas ismeretanyag gyűlt össze. A továbbiakban a teljesség igénye nélkül néhány olyan eredményt ismertetek röviden, melyek megítélésem szerint

\* e-mail: antuss@tigris.unideb.hu

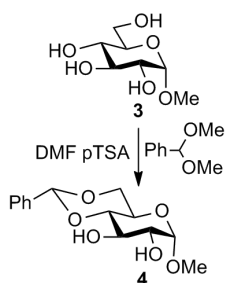
megalapozták Lipták András akadémikus a szénhidrátkémia területen szerzett nemzetközi elismertségét, valamint nagy ívű kémiai elképzeléseinek megvalósításában munkatársaként én is részt vettem.

Az összetett szerkezetű poli- és oligoszacharidok előállításának lehetőségét elsősorban a szénhidrátokkal képzett acetálok és ketálok előállításának és átalakításuknak beható tanulmányozása teremtette meg.



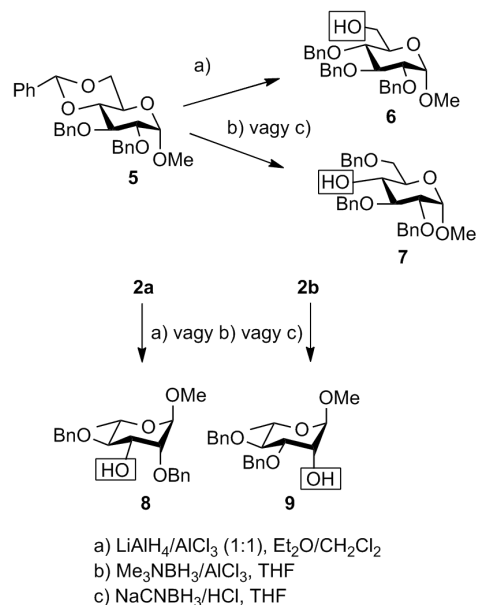
1. Ábra. 1,3 Dioxolán típusú benzilidén-acetálok előállítása.

A monoszacharidok körében megfigyelték ugyanis, hogy benzilidén-acetálok,<sup>5</sup> valamint izopropilidén<sup>6</sup>- és fenilmetil-ketálok<sup>7</sup> előállítása legkedvezőbbben a megfelelő oxovegyületekből képzett dimetil-acetáljaikkal, illetve -ketáljaikkal savkatalizált cserereakcióval valósítható meg. A dioxolán gyűrűs benzilidén-acetálok előállításakor azt tapasztalták, hogy az oldószer nélkül 10 percig végzett cserereakció során a kinetikus kontroll érvényesült és 96%-os termeléssel az *endo*-fenil izomer (**2a**) keletkezett, míg dimetilformaidban (DMF) az *endo* és *exo* izomerek 1:1 arányú keverékét (**2a:2b=1:1**) kapták meg<sup>8</sup> (1.ábra). A dioxán-típusú acetálok esetében pedig a fenti körülmények között csak termodinamikailag stabilabb izomér (**3**→**4**) keletkezett, melyben a fenilcsoport *eqvatoriális* állásban kapcsolódik a szék konformációjú 1,3-dioxán gyűrűhöz (2.ábra).



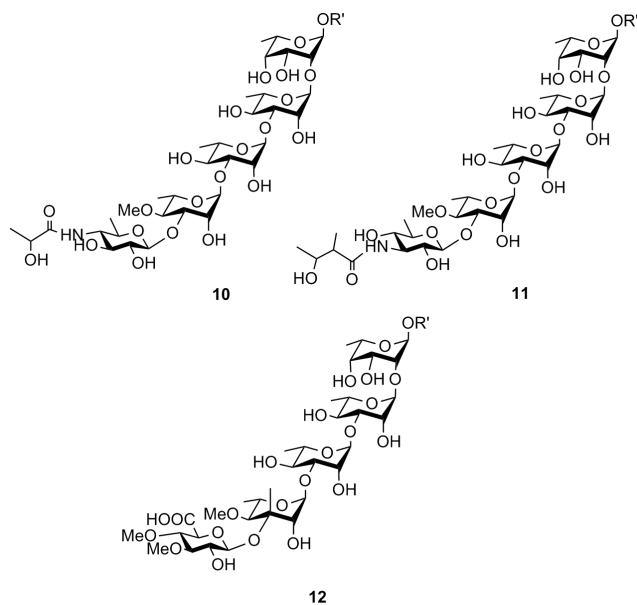
2. Ábra. Dioxán típusú benzilidén-acetálok előállítása.

E származékok szintetikus jelentőségét az adta meg, hogy mind a dioxán, mind pedig a dioxolán gyűrűt Lewis-, vagy protikus-savak jelenlétében fémhidridekkel 3. ábrán bemutatott *regio*-, *sztereo*- és *kemoszelektív* módon tudták felnyitni<sup>9</sup> és az így nyert vegyületek megfelelő akceptoroknak bizonyultak biológiailag aktív oligoszacharidok, így például a *Micobacterium avium* 12-, 17- és 19-szekovariáns sejtfelszíni pentaszacharid antigénjeinek (**10-12**) a szintézisének<sup>10</sup> (4.ábra). Minthogy e baktériumok súlyos fertőzéseket okoznak a legyengült immunrendszerű szervátültetett, valamint a HIV-fertőzött betegeknél, így ezen antigénekből előállítható glikokonjugátumoknak nagy gyógyászati jelentősége van.



3. Ábra. 1,3-Dioxán és 1,3-dioxolán típusú benzilidén-acetálok regio- és kemoszelektív gyűrűnyitási reakciói.

Szintetikus szempontból jelentős előrelépést jelentett, hogy az imént említett sztereoszelektív védőcsoport stratégiát a szénhidrátok dioxán- és dioxolán-típusú 2-naftilidén-acetáljaira is sikerült kiterjeszteni.



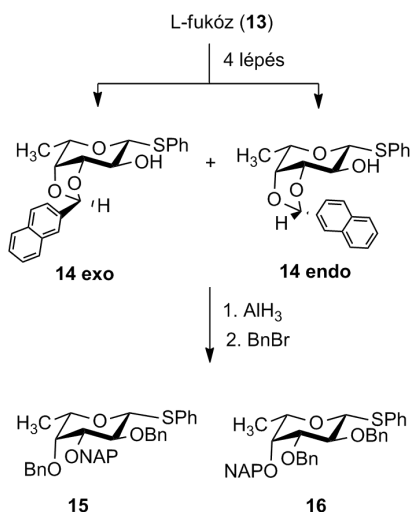
4. Ábra. *Mycobacterium avium* komplex 12-es (**10**), 17-es (**11**) és 19-es (**12**) szerovariánsának sejtfelszíni antigénjei.

Az L-fukózból (**13**) például 4 lépésben könnyen nyerhető **14a-exo**- és **14b-endo**-acetálok alánál (AlH<sub>3</sub>) történő regioselektív gyűrűfelnyílása benzilezést követően a megfelelő konfigurációjú (2-naftil)metil-éterekhez (NAP) (**14a**→**15**, **14b**→**16**) vezetett<sup>11,12</sup> (5.ábra).

A NAP védőcsoportot az teszi különlegessé, hogy a *p*-metoxibenzilnél (PMB) kevésbé savérzékeny és hidrogenolízissal benzil-éterek vagy -észterek mellett is lehasítható. DDQ-val (2,3-diklór-5,6-dicianó-1,4-



benzokinon) pedig könnyen eltávolíthatók acetyl-, pivaloil-, ftálamido-, benzil- és benzilidén-csoportok jelenlétében is.



5. Ábra. Szénhidrátok (2-naftil)metilén acetáljainak regio szelektív felnyitása.

A NAP védőcsoport előnyös tulajdonságai tették lehetővé a *Dictyostelium discoideum* talajlakó nyálka glikoprotein szénhidrát-részének egyértelmű szerkezetigazolását is. A 6. ábrán vázolt 2+1 blokk szintézist követő 2+3 blokk szintézis a 17-19 regioizomer pentaszacharidokhoz vezetett,<sup>13</sup> melyek összehasonlítása West és munkatársai által közöltekkel<sup>14</sup> a C és D cukoregységek összekapcsolódásának egyértelmű meghatározását tette lehetővé.

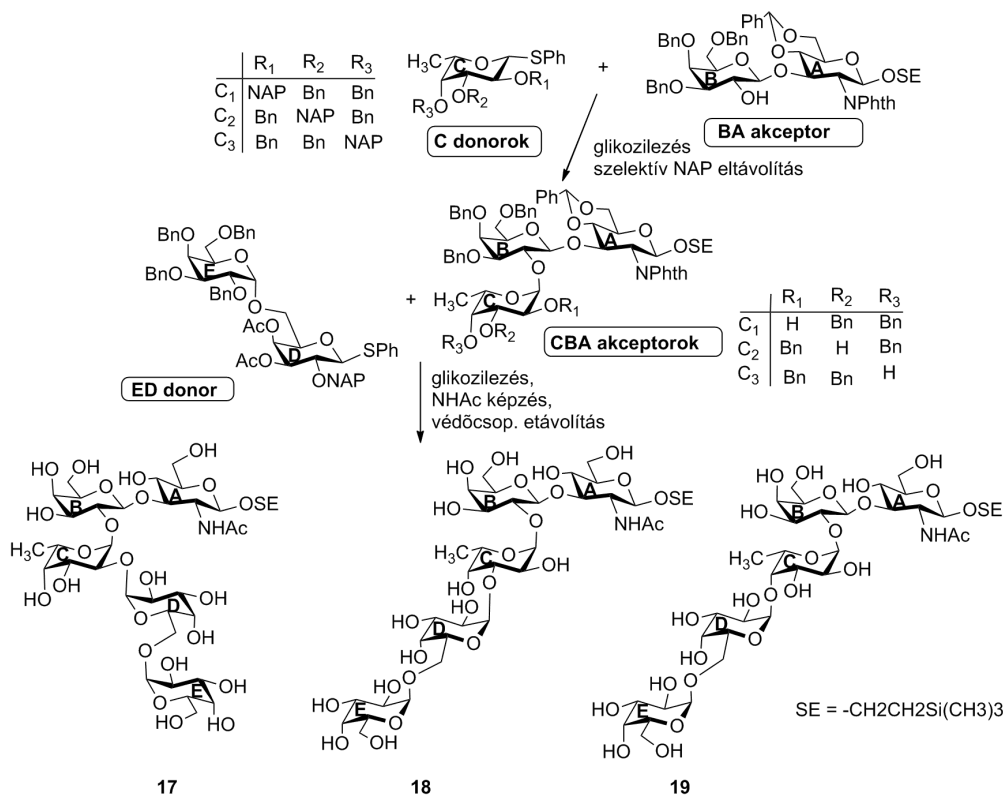
A szintézis kulcs lépése a NAP csoportot tartalmazó  $\text{C}_1\text{-C}_3$  donorok BA akceptorral történő kapcsolása volt. Az így

nyert triszacharidok (CBA) NAP csoportjának szelektív eltávolításával szabaddá vált hidroxilcsoport helyzete és térállása már egyértelműen meghatározta ugyanis az ED glikozil donorral végzett kapcsolás helyét és a kialakuló glikozidkötés térállását.

Az 1990-es évek végén vált ismertté, hogy a szénhidrát-fehérje adhézió alapuló fontos biológiai folyamatokban a szénhidrátok karboxil-vagy szulfátésztercsoportjai és a fehérjék bázikus csoportjai között kialakuló ionos kötéseknek meghatározó szerepük van. Ilyen szénhidrátszármazék a szialil Lewis X (20), amely például a *Helicobacter pylori* által okozott gyomor- és nyombélfekély kialakulásában játszik meghatározó szerepet.<sup>15</sup> Hatásának eddig feltárt molekuláris háttere alapján Lipták akadémikus joggal feltételezte, hogy e vegyület megfelelően kiválasztott mimetikuma potenciális gyógyszer lehet e betegség kezelésénél (7. ábra). Ebben a reményben a szialil Lewis X (20) 21 szerkezetű pseudo-tetraszacharid mimetikumát állították elő, melyben a molekula A részét szulfonsavmetilcsoportot viselő heptulózsal, a glükózamin-egységet (C) pedig etilén-glikol kötőelemmel helyettesítették.<sup>16,17</sup>

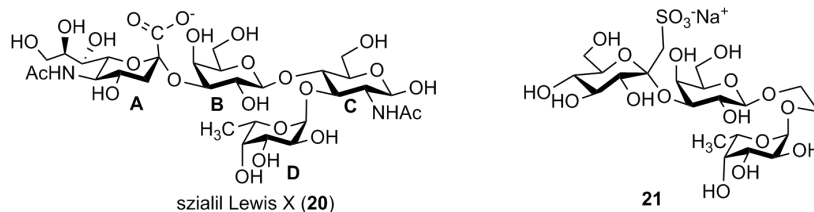
E származék szintézise során szerzett tapasztalatok alapozták meg a heparin antitrombinkötő-pentaszacharid részének szulfonsavmetil mimetikumaival kapcsolatos kutatásait is.

A heparint (22) az 1930-as évektől széles körben használják véralvadást gátlóként a gyógyászatban.<sup>18</sup> E vegyület glükózamin és hexuronsav (D-glükuronsav, L-iduronsav) egységekből felépülő polianionos lineáris poliszacharid, amely a sejtek felületén és az extracelluláris mátrixban proteoglikánok formájában fordul elő, és a fehérjékhez kötődve szabályozza azok biológiai működését. A kötődésért az oligoszacharid szulfátészter-és karboxilcsoportjai,



6. Ábra. A *Dictyostelium discoideum* glikoprotein-pentaszacharid regioizomereinek szintézise.





7. Ábra. A sialil Lewis X pseudotetraszacharid-mimetikuma.

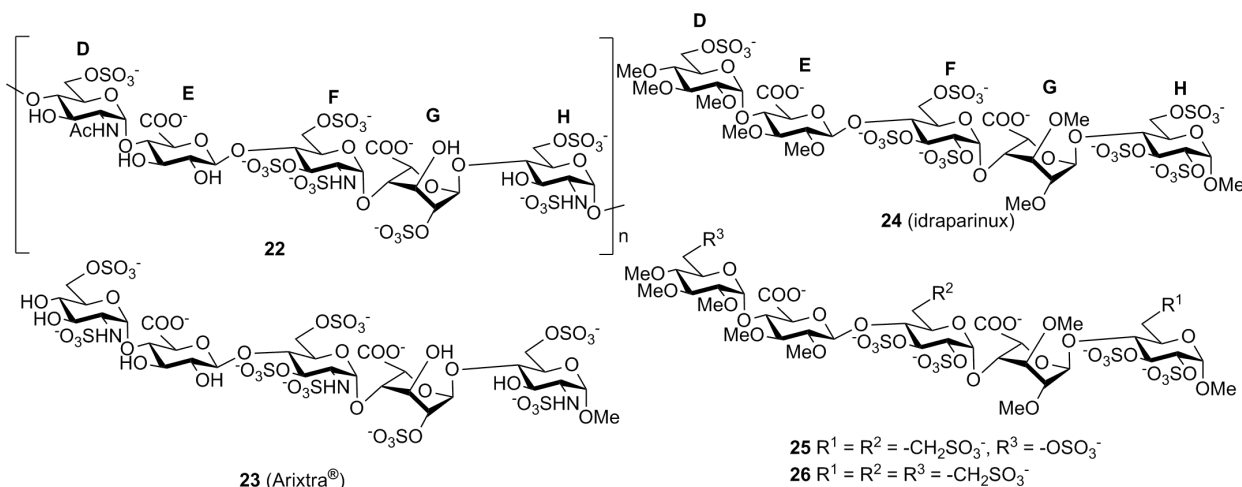
valamint a fehérje bázikus csoportjai között kialakuló erős ionos kölcsönhatások a felelősek.

Az 1980-as években azonosították a heparin azon minimális pentaszacharid részét (DEFGH), amely az antitrombin III fehérje (AT-III) aktiválása révén véralvadásgátló hatását kifejti<sup>19</sup> (8. ábra). Francia és holland kutatók 55 lépéses kémiai szintézissel előállították a hatásért felelős pentaszacharid rész  $\alpha$ -metilglikozidját, a fondaparinuxot (23),<sup>20</sup> amely 2001 óta Arixtra<sup>®</sup> néven a gyógyászatban van. A közelmúltban közölték, hogy egy újabb szintetikus analógon, az indraparinux (24)<sup>21</sup> antikoaguláns hatása meghaladja mind a heparinét, mind pedig az Arixtra<sup>®</sup> hatóanyagáét (23).

Ezen eredmények alapján Lipták akadémikus javaslatára olyan pentaszacharidok (25,26) szintézisét kíséreltük meg,

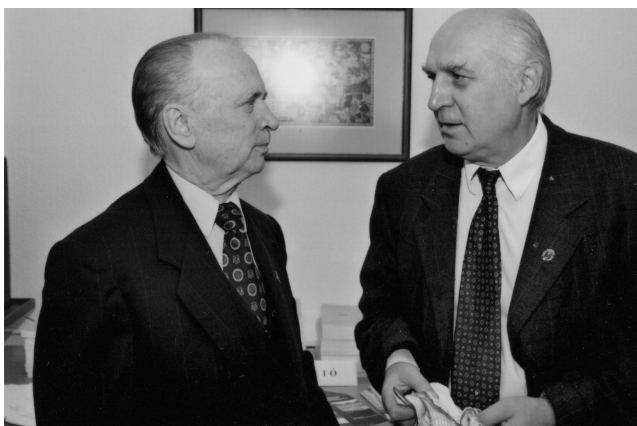
melyekben az idraparinux (24) D- és F-, illetve D-, F és H-glükózegységeiben lévő szulfátésztercsoportok ( $-O-SO_3^-$ ) helyett a bioizoszter szulfonátometil ( $-CH_2-SO_3^-$ ) található. Feltételezte ugyanis, hogy a szulfonsav sók is biztosítják a biológiai hatáshoz szükséges ionos kötések kialakulását és mivel jobban ellenállnak az észterázok hidrolitikus hatásának, ezért feltehetőleg a 25, 26 pentaszacharidok az indraparinuxnál (24) hatékonyabb antitrombolitikumok lesznek.

A szulfonátometilcsoportok kialakítását monoszacharid szinten valósítottuk meg: a H egység esetében 27 monoszacharidból  $NaHSO_3$ -al *terc*-butilperbenzoát jelenlétében végzett gyökös addíciót követő metilezéssel jutottunk a kívánt vegyülethez (27 $\rightarrow$ 28 $\rightarrow$ 29), az F és a D egységek esetében pedig 30, illetve 33 monoszacharidokból



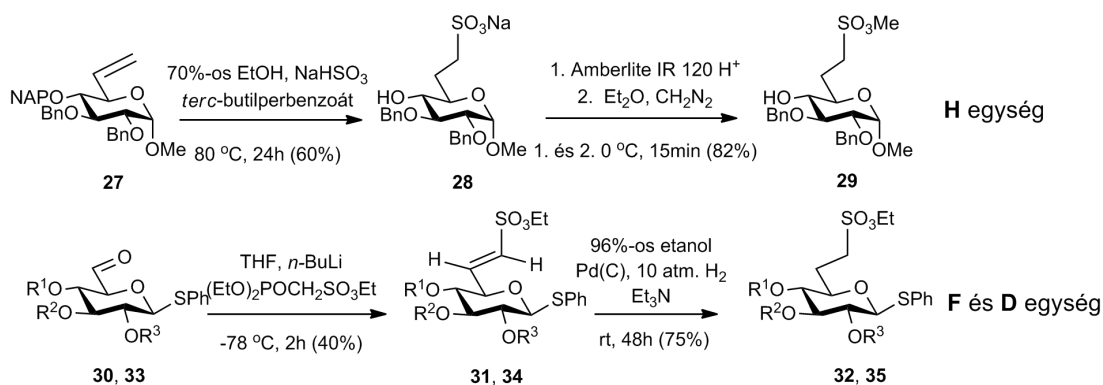
8. Ábra. A véralvadásgátló hatású pentaszacharidok (22-24) és a tervezett szulfonsav analógok (25, 26) szerkezete.

kiindulva Wadsworth-Horner-Emmons (WHE) reakciót követő katalitikus hidrogénezéssel építettük ki a kívánt funkciócsoportot (30 $\rightarrow$ 31 $\rightarrow$ 32;33 $\rightarrow$ 34 $\rightarrow$ 35)<sup>22,23</sup> (9. ábra).



A diszulfonsav-tartalmú mimetiukumot (25) [2+3]-as blockszintézissel állítottuk elő (10. ábra). A 32 monoszachariddonorral a 36 iduronsav akceptort glikozileztük, majd az így nyert  $\alpha$ -interglikozidos kötést tartalmazó diszacharidot a 37 donorrá alakítottuk át és kapcsoltuk a 29 H-egységgel. Minthogy a kapcsolási reakció körülményei között a 4-metoxibenzilcsoport (PMB) is lehasadt, így a kapott terméket (38) a 39 glükuronsav tartalmú donorról közvetlenül glikozilezhettük. Ezt követően a védőcsoportok eltávolítása után a kívánt pentaszacharid-diszulfonsavat(25) kaptuk meg.<sup>24</sup>

A triszulfonsav-tartalmú mimetiukumot (26) a 38 triszacharidból kiindulva [1+1+3]-as blockszintézissel állítottuk elő. Első lépésben e vegyületet 40 monoszacharid donorról kapcsoltuk és a kapott tetraszacharidról 80%-os ecetsavban végzett hidrolízissel eltávolítottuk a 4-metoxibenzilidencsoportot. Az így kapott pentaszacharid nem redukáló végén szabaddá vált hidroximetilcsoportot



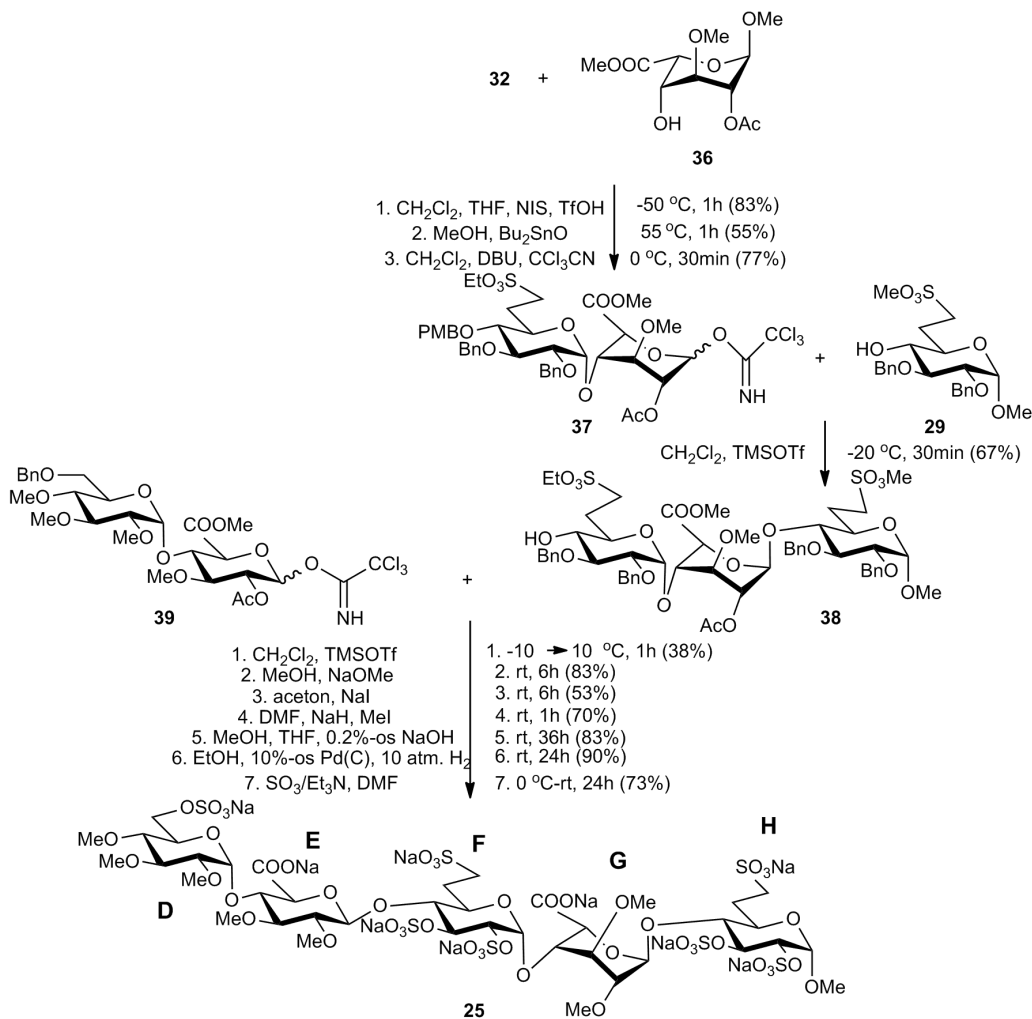
30, 31, 32:  $\text{R}^1 = \text{PMB}, \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Bn}$

33, 34, 35:  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$

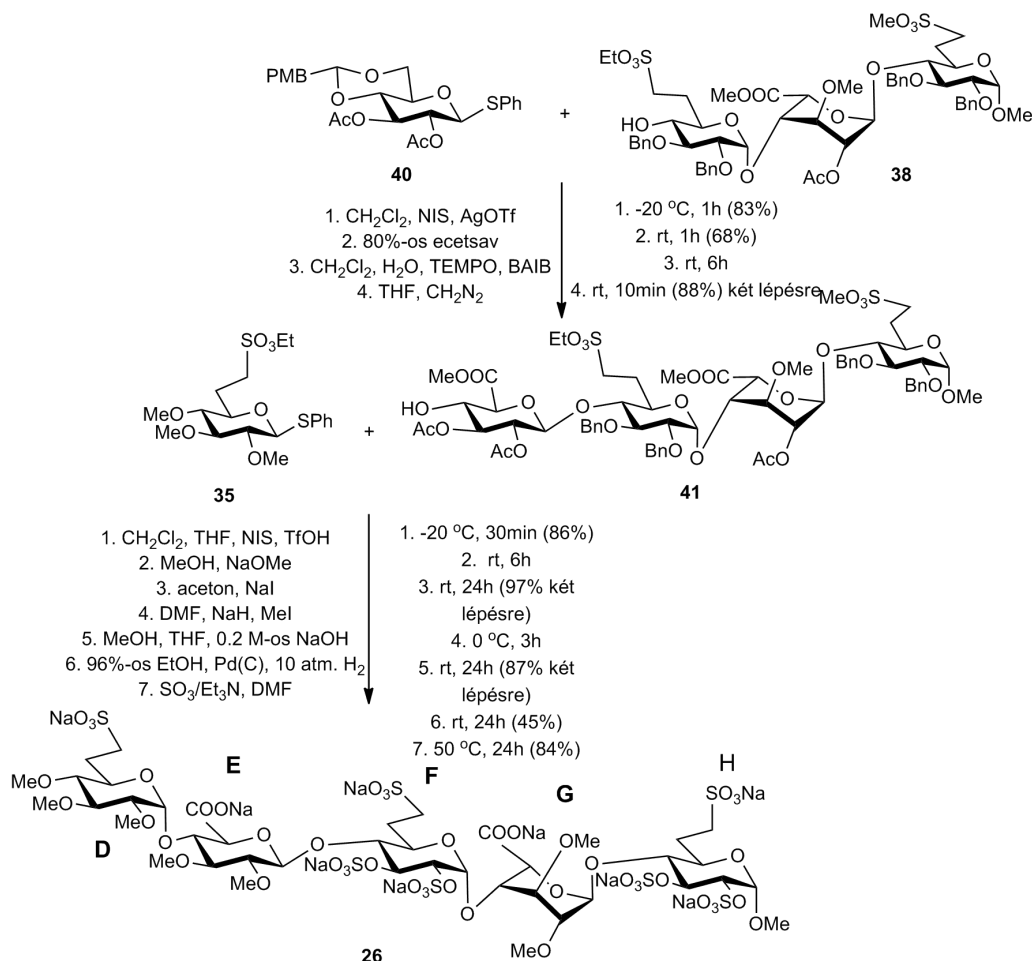
9. Ábra. Szulfonátometil-csoportot viselő **H**, **F** és **D** monoszacharidok szintézise.

szelektív oxidációt követő diazometános metilezéssel metoxikarbonillá átalakítva a **41** tetraszacharid akceptort kaptuk meg. Ezt a **35** monoszacharid egységgel (**D**) glikozileztük, majd a védőcsoportok eltávolítását követően jó hozammal a kívánt pentaszacharid-triszulfonsav mimetikumhoz (**26**) jutottunk<sup>25</sup> (11. ábra).

A vegyületek véralvadásgátló hatását a DEOEC Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézetében határozták meg<sup>25,26</sup> (1. sz. táblázat). Az eredmények igazolták Lipták professzor feltételezését. Az **E** és **H** egységekben a szulfátésztercsoportok helyettesítése szulfonáto-metilcsoporttal szignifikánsan növelte a véralvadásgátló hatást, míg a **D** egységen



10. Ábra. A pentaszacharid-diszulfonsav (**25**) szintézise.



11. Ábra. A pentaszacharid-triszulfonsav (**26**) szintézise.

kialakított harmadik szulfonatometilcsoport az L-iduronsav egység konformációját jelentősen megváltoztatta és ez a hatáscsökkenéshez vezetett.

1. Táblázat. A pentaszacharidok anti-Xa aktivitása

	Anti Xa aktivitás (U/mg)
Arixtra® ( <b>23</b> )	1195±189
idraparinux ( <b>24</b> )	1911±193
pentaszacharid-diszulfonsav ( <b>25</b> )	2153±153
pentaszacharid-triszulfonsav ( <b>26</b> )	384±139

Lipták András tudományos munkásságát kétszáznál is több rangos hazai és nemzetközi folyóiratcikkben, valamint a Handbook of Oligosaccharides (CRC Press, 1990) sorozatban megjelent Synthetic Oligosaccharides I–III. kötetekben közölte. Munkásságára kétezret is meghaladó elismerő hivatkozást kapott.

Kimagasló tudományos teljesítményének elismeréseként Lipták Andrást az MTA 1990-ben levelező tagjává, 1998-ban pedig rendes tagjává választotta. 1997-ben pedig az Európai Akadémia tagja lett.

Nemzetközileg is elismert iskolateremtő tudományos munkája és oktatói tevékenysége mellett széles körű tudományos szervezői tevékenységet is végzett. 1987-1988

között a KLTE TTK dékán-helyettese volt. 1989-1990 között az egyetem tudományos rektor-helyetteseként végzett lelkiismeretes munkát. 1990-1993 között, a rendszerváltás után, első szabadon választott rektoraként emelte egyetemünket az európai egyetemek sorába. Az 1993-1997 között az OTKA alelnökeként, 1996-1999 között az MTA Kémiai Osztályának elnökeként, végül 1997-2003 között az OTKA elnökeként végzett áldozatos tudományos szervezői munkájának is köszönhető, hogy az elmúlt 25 évben hazánkban jól átlátható, demokratikusan és etikusan gazdálkodó kutatásfinanszírozási rendszer (OTKA) alakult ki.

Pályafutása során számos rangos hazai és nemzetközi elismerésben részesült. A teljesség igénye nélkül e helyütt csak a Zemplén Géza-díjat (1989), a Szent-Györgyi Albert-díjat (1993), a Széchenyi-díjat (1995), a Szilárd Leó professzori ösztöndíjat (2000), a Doctor Honoris Causa Universitatis Oradea (2000) és Debrecen Város Díszpolgára (2001) kitüntetéseit említem meg.

A fentebb röviden felsorolt eredmények, úgy gondolom, minden kétséget kizáróan igazolják, hogy Debrecenben Lipták András akadémikus irányításával a Bognár akadémikus által örökölt hagyott „Zemplén-iskola” a szénhidrátkémia területén nemcsak tovább élt, hanem felvirágozott és számos újabb eredménnyel gazdagította a tudásunkat és tette nemzetközileg is elismertebbé a magyar



szerves és gyógyszerkémiai kutatásokat. Meggyőződésem, hogy ezek jó lehetőséget adtak a hallgatóknak a szintetikus szerves kémia elmélyültebb művelésére. E kutatások alaptudományi jellegük mellett többnyire biológiaiilag aktív vegyületek előállítására és hatás-szerkezet összefüggések felderítésére irányultak, ezáltal Lipták András áldozatos munkájának köszönhetően munkatársai megélhették a felfedező gyógyszerkutatás örömeit is.

Kedves Professzor úr! Köszönjük példamutató, gazdag életed minden tanácsát, mélységes emberséged és szereteted felénk irányuló gondoskodását. A Tőled örökölt kapott „stafétabotot” igyekszünk a legjobb tudásunk szerint továbbvinni és a szénhidrátkémia iránt érdeklődő hallgatóknak évről-évre átadni, hogy emlékedet méltó módon megőrizzük.

### Köszönetnyilvánítás

Összinté köszönetemet szeretném kifejezni néhai Lipták András akadémikus úrnak, hogy a barátjává fogadott és „szárnysegédeként” a szénhidrátkémiai kutatások szépségeivel megismerhettem, valamint a segítségével átélhettem e terület alkotó örömeit. Hálával tartozom munkatársainak is, hogy szeretettel befogadtak és hiányos „hangszertudásom” ellenére az „együttzenélés” örömeit megosztották velem. Dr. Herczeg Mihály tudományos munkatársnak pedig megköszönöm az ábrák gondos elkészítését is.

### Hivatkozások

1. Hudson, C.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1909**, 31, 66-86.
2. Lipták, A. Optikai forgatóképességi vizsgálatok analóg szerkezetű O- és N-glikozidok körében. *Egyetemi doktori értekezés*. Debrecen (1966).

3. Lipták, A. Új eljárások kidolgozása poliszacharidok szerkezetigazolására és alkalmazása dextránok esetében. *Kandidátusi értekezés*. MTA Budapest (1974).
4. Lipták, A. Regio-, sztereo-, kemoselektív reakciók a benzilidén-acetálok körében és felhasználásuk oligoszacharidok szintézisére. *Doktori értekezés*. MTA Budapest (1983).
5. Harangi J.; Lipták A.; Oláh V.A.; Nánási P. *Carbohydr. Res.* **1981**, 98, 15-171.
6. Lipták A.; Imre, J.; Nánási P. *Carbohydr. Res.* **1981**, 92, 154-156.
7. Lipták, A.; Fügedi P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 225-256, *Angew. Chem.* **1983**, 95, 245, *Angew. Chem. Suppl.* **1983**, 254.
8. Kerékgyártó, J.; Lipták A. *Carbohydr. Res.* **1993**, 248, 361-364.
9. Szurmai, Z.; Kerékgyártó, J.; Harangi, J.; Lipták, A. *Carbohydr. Res.* **1974**, 164, 313-325.
10. Lipták, A.; Borbás, A.; Bajza, I. *Med. Res. Reviews.* **1994**, 14, 307-351.
11. Borbás, A.; Szabó, Z. B.; Szilágyi, L.; Bényei, A.; Lipták, A. *Carbohydr. Res.* **2002**, 337, 1941-1951, *Tetrahedron* **2002**, 58, 5723-5732.
12. Szabó, Z.B.; Borbás, A.; Bajza, I.; Lipták, A. *Tetrahedron: Asymm.* **2005**, 16, 83-95.
13. Szabó, Z.B.; Herczeg, M.; Fekete, A.; Batta, Gy.; Borbás, A.; Lipták, A.; Antus, S. *Tetrahedron: Asymm.* **2009**, 20, 808-820.
14. Teng-umnuay, P.; Morris, H.R.; Dell, A.; Panico, M.; Paxton, T.; West, C.M. *J. Biol. Chem.* **1998**, 273, 18242-18249.
15. Unemu, M.; Apscholt-Hurtig, M.; Ilver, D.; Bergström, J.; Boren, T.; Danielsson, D.; Teneberg, S. *J. Biol. Chem.* **2005**, 280, 15390-15397.
16. Borbás, A.; Szabovik, G.; Antal, Zs.; Herczegh, P.; Agócs, A.; Lipták, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3639-3642.
17. Borbás A.; Szabovik, G.; Antal, Zs.; Fehér, K.; Csávás, M.; Szilágyi, L.; Herczegh, P.; Lipták, A. *Tetrahedron: Asymm.* **2000**, 11, 549-566.
18. Casu, B. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1985**, 43, 51-134.
19. Pettittou, M.; van Boeckel, C.A.A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3118-3133.

20. Cheng, J.M.W. *Clin. Therapeutics*, **2002**, *24*, 1757-1769.
21. Westerduin, P.; van Boeckel, C.A.A.; Basten, J.E.M.; Breekhoven, M.A.; Lucas, H.; Rood, A.; van der Heiden, H.; van Amsterdam, R.G.M.; van Dinther, T.G.; Meuleman, D.A.G.; Visser, A.; Vogel, G.M.T.; Damm, J.B.L.; Overklift, G.T. *Bioorg. Med. Chem.* **1994**, *2*, 1267-1280.
22. Herczeg, M.; Lázár, L.; Borbás, A.; Lipták, A.; Antus, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2619-2622.
23. Lázár, L.; Herczeg, M.; Fekete, A.; Borbás, A. Lipták, A.; Antus, S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6711-6714.
24. Herczeg, M.; Lázár, L.; Mándi, A.; Borbás, A.; Komáromi, I.; Lipták, A. ;Antus S. *Carbohydr. Res.***2011**, *346*, 1827-1836.
25. Herczeg, M.; Lázár, L.; Bereczky, Zs.; E. Kövér, K.; Timári, I.; Klappelmayer, J.; Lipták A.; Antus, S.; Borbás, A.: *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10643-10652.



# Messmer András, a Professor Ludens (szubjektív életrajz)

PINTÉR István\*

*Eötvös Loránd Tudományegyetem, Szerkezeti Kémia és Biológia Laboratórium, 1117 Budapest, Pázmány Péter sétány 1/A*

*Mindenek fölött  
Légy hű magadhoz:  
(W. Shakespeare - Arany J.:  
Hamlet, dán királyfi  
1. felvonás, 3. szín)*

Messmer Andrásra emlékezve mi sem természetesebb, mint Hamletet idézni. Akik Andrást közeli ismerték, tudják: Shakespeare drámája – természetesen Arany János fordításában – a kedvence volt. Szinte betéve tudta az egész darabot és szívesen idézett belőle.

Igen gyakran Polonius intelmeit fiához Laerteshez:

*„Légy hű magadhoz: így, mint napra éj,  
Következik, hogy ál máshoz se léssz.”*

Ha visszagondolok a negyven évre, amit közvetlen munkatársaként vele töltöttem, úgy érzem, mintha erre törekedett volna: hűnek maradni önmagához erényeivel és hibáival együtt.

Ki is volt hát ő: a Messmer avagy a Pubi. Sokan hívták így, a fiatalkorában ráragadt becenevén még nyolcvanas éveiben is. Furcsamód még jóval fiatalabb kollégák is. Másoknak inkább András, Bandikám. Bognár Rezső Pubiőznek hívta – közös szerelmükre, a cukorkémiára utalva.

A száraz életrajzi adatok: 1922. április 3-án született Budapesten. Édesapja Messmer Adolf, édesanyja Tarján Franciska.

A családnév érdekes asszociációkat kelt, Anton Messmer nevét és a "messmerizmus"-t sokan ismerik. A családi legendárium szerint a közvetlen kapcsolat nem bizonyított. Tény, hogy egy Messmer dédapa Svájcban Bécsbe vándorolt, majd a művész Messmer nagypapa Pozsonyon keresztül jutott Budapestre, ahol végleg megtelepedett. A banktisztviselő édesapja már tősgyökeres budai polgár és András egy tradicionális konzervatív családban nőtt fel, szeretett nővérével, Lilivel együtt.

## Középiskola

Budai ifjúként, természetesen, Tabánban a nagy hírű Werbőczyben lett gimnazista 1932-ben és itt érettségizett 1940-ben. A nyolc év során a tehetséges fiatalember kitűnő matematikusként szerepelt és kiváló előmenetelt mutatott a többi természettudományos tárgyan is. Idegen nyelvekből a németet szinte otthonról hozta, a másik nyelvi tantárgya a francia volt.

Az iskola fontos kapcsolatokat hozott András életébe. Tanárai között elsősorban Grexa Gyulát, a kiváló humanista művelődéstörténészt és legendás tanárt. A mentor

csillogó szelleme mélyen hatott a fogékony tanítványra. Kapcsolatuk az évek során meghitt barátsággá alakult, ami Grexa haláláig tartott. Messmer sokszor emlegette, milyen sokat kapott többórás beszélgetéseiből, ahol az irodalomtól a tudományig, a művészet és az élet szerteágazó kérdései kerültek szóba. Széleskörű irodalmi és művészeti érdeklődésének egyik forrását itt leljük meg. Ráadásként osztálytársai közül a gimnáziumi évektől évtizedes barátság fűzte Bárány Tamáshoz, a kiváló íróhoz.

Iskolai emlékeit idézve felelegette, hogy a human tantárgyak közül latinból nem volt igazán erős és jó bizonyítványait csak annak köszönhetette, hogy osztályának kitűnő matematikusaként a többi tanár elnéző volt vele szemben. Cáfolja ezt alapos tájékozottsága a klasszikus és modern irodalomban, képzőművészetben. Különösen érdekes, hogy "gyenge" latinista létére milyen előszeretettel idézett latin auktoroktól és nem csak a kitűnő magyar fordításokból.

## Egyetemi évek

Már korán természettudományos pályára készülve, érettségi után Messmer András útja a Pázmány Péter Tudomány Egyetemre vezetett, ahol vegyész diplomát szerzett 1944-ben. Bár az 1940-45 közötti időszakra a háborús állapotok erősen rányomták bélyegüket, szerencsés körülmény volt, hogy az egyetem oktatási és kutatási tevékenysége néhány évvel azelőtt alapos átalakuláson ment keresztül. A kémia szakterületeinek ésszerű szétválasztása révén, elsősorban Széki Tibornak köszönhetően az addig elhanyagolt szerves kémia meghatározó szerephez jutott. Frissen meghívott munkatársai sorában a fiatal Müller Sándor – aki Zemplén Géza asszisztensei közül érkezett – képviselte a modern kémiai szemléletet az elméleti szerves kémia tantárgy bevezetésével.

A megújult szellemű közegben kapott inspirációk meghatározták Messmer további pályáját. Az oktatók közül főleg Müller szakmai és emberi erényei hatottak rá és vezettek a későbbi sokéves szellemi együttműködéshez és barátsághoz. A barátok között volt Wilhelms Adrienn is, aki sok évre rá Bruckner Gyözőné lesz. Itt köt élete végéig tartó barátságot Szegő Ferencsel, a kitűnő vegyész-mérnökkel és kiváló feltalálóval, aki majd a hazai finomvegyyszer ipar egyik sikeres vezetője lesz.

Matematikai érdeklődése elvezeti Fejér Lipót kitűnő előadásaira, és szorgalmasan látogatja Ortvy Rudolff híres fizika óráit. Későbbi elméleti kutatásainak eszköztárát ezeken a kurzusokon alapozta meg.

\* e-mail: pintis@caesar.elte.hu

## Műegyetemi doktorátus

Az 1910-es évek óta a hazai szerves kémia vezéralakja a József Nádor Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémiai Intézetének legendás professzora, Zemplén Géza volt. A következő évtizedek alatt munkatársai közül egyetemi tanárok serege és az erőteljesen fejlődő magyar szerves vegyipar vezetőinek krémje került ki. Zemplénnél doktorálni komoly szakmai rangot jelentett. Messmer ezért vegyész diplomájának megszerzése után megvált a Tudományegyetemtől és jelentkezett doktorandusként a Zemplén intézetben.

Az 1944-es év tragikus második felében a német megszállás majd a nyilas puccs szétzilálta az egyetemek életét is. A háborús eseményeknek és az üldözéseknek számos kiváló tudós és szakember esett áldozatul az egyetemekről is. Az év őszén az oktatás is bizonytalanul indult. Zemplén Gézának rektorként erélyes fellépéssel sikerült ugyan megakadályoznia, hogy a megszálló német hatóságok a Műegyetem munkatársait és vagyonát Németországba hurcolják, ez utolsó gesztussal azonban az egyetemi év természetesen félbeszakadt és Zemplénnek is bujkálni kellett.

Messmer ugyan ősz elejétől bejárt a tanszékre, és elkezdte Zemplén irányításával a felkészülést, de a munka hamarosan lehetetlenné vált. Bujkáló professzorával még egy ideig illegálisan kapcsolatban tudott maradni, de Buda ostromának utolsó napjaiban ez is megszakadt.

Februárban, a budapesti harcok elültével találkoztak újra a sok kárt szenvedett intézetben, amit az egymás után előkerülő munkatársak igyekeztek a romokból feltámasztani. Messmer személyes emlékeként mesélte, hogyan próbálták az egykori gazdag könyvtár feldúlt anyagát összeszedve Zemplén irányításával, aki „...ott ült, mint Marius Karthágó romjain, kezében megmentett Berichte kötetekkel.” Az újjáépítés lelkesedése a bajok közepette összekovácsolta a tanszék megmaradt munkatársait, újabb jó barátságok szövődtek.

Ugyan viszontagságos körülmények között, de András kísérleti munkája is elindult az akacin glikozidok izolálása és szerkezetfelderítése területén. A kémia-fizika-matematika szakos tanári oklevél megszerzése (1946) után kísérleti eredményeiből összeállította az "Akacin glikozid szerkezetéről" című doktori értekezését, amelyet 1948-ban sikeresen védett meg, és egyetemi vegyész doktorrá avatták.

## Kitérő a Pécsi Egyetemen

A Zemplén intézet a friss doktorátushoz akkor nem tudott állást adni, ezért 1948-ban Messmer tanársegédi kinevezést nyert az újonnan szervezett Pécsi Egyetem Kémiai Intézetébe. Az eredeti intézetet 1923-ban Zechmeister László alapította a Pozsonyból – a trianoni békeszerződés miatt – átköltöztetett Magyar Királyi Erzsébet Egyetemen. Távozása után a kémia professzora Cholnoky László lett, aki sikeresen folytatta elődje kutatásait a karotinoidok és vitaminok izolálása, valamint szerkezetvizsgálata terén. Messmer ezen téma kutatásaiba bekapcsolódva értékes eredményekre jutott, miközben a Pécsi Pedagógiai főiskola kémiai előadójaként tanított is.

Később mindig szívesen mesélt a pécsi évekről, hogy mennyire jól érezte ott magát. A háború utáni Pécs igen élénk kulturális élete a fiatal kutatónak változatos szórakozási lehetőséget nyújtott. Kitűnő színházi előadások, koncertek, filmek színesítették a barátokkal eltöltött estéket. A város egész életében a kedvence maradt, és kapcsolatát pécsi barátaival évtizedeken keresztül fenntartotta.



Messmer András

## Újra a Műegyetemen

A pécsi két év után lehetőséget kapott, hogy visszatérjen a Zemplén tanszékre kinevezett laborvezető tanársegédként. Első fontos feladata a tanszéken az akkor még új szerveskémiai mikroanalízis módszerének bevezetése volt, amelyet sikeresen oldott meg. Mellette nagy lelkesedéssel vezette a hallgatók laboratóriumi gyakorlatait, amihez munkatársaival több kitűnő egyetemi jegyzetet állított össze. Szerzőtársai között volt Fehérvári Mária, aki 1954-től feleségként sok éven keresztül állt mellette.

A tanszék szénhidrátkémiai kutatásainak előterében Zemplén professzor hagyományos témái mellett a cukorformazánok szintézise, szerkezetvizsgálata és kémiája állt. Az elméleti és biológiai jelentőségű formazánok kémiája nagy nemzetközi érdeklődésnek örvendett, szénhidrátkémiai alkalmazása izgalmas eredményeket ígért. A Zemplén és Mester László irányította csoport a szintézisekben igen értékes és az elméleti vonatkozásokban alapvetően új eredményeket ért el. A téma elméleti és szintetikus érdekessége és jelentősége miatt Messmer későbbi éveiben is hű maradt a cukorformazánokhoz és munkatársaival igen eredményes kutatásokkal terjesztette ki e különleges vegyületcsalád kémiáját.

Kísérleti munkájával összhangban ekkor készítette elő a Vegyész-mérnöki Karon az Elméleti Szerves Kémia tantárgy bevezetését. Baráti együttműködése Müller Sándorral, a Tudományegyetem kiváló professzorával, aki ugyanezen témakörben tartotta kiemelkedő előadásait, és kitartó

erőfeszítése a tantárgy érdekében végül sikerre vezetett: a nappali tagozat tanrendjébe kötelező tantárgyként vették fel az Elméleti Szerves Kémiát. Az elméleti kémia legfrissebb eredményeire alapozva a tantárgy korszerű szemlélete, a kémiai szerkezet és a reakciómechanizmusok modern elektronszerkezeti értelmezése akkor a Műegyetemen az újdonság erejével hatott, ami a hallgatóságban nagy érdeklődést keltett. Messmer briliáns előadásait élvezettel hallgattuk. Nagyszerűen tanított, népszerűségére jellemző, hogy akkori (1954-55) hallgatói között szállóige volt: „...a Messmer óráira betegen is bemegyünk”. A tantárgy sikeréhez jelentősen hozzájárult az akkor megjelent kitűnő kétkötetes jegyzete, az „Elméleti Szerves Kémia I-II”. A jegyzet maga nemében egyedülálló karriert futott be: még évtizedekkel később is nagy haszonnal forgatták hallgatók és fiatal kutatók.

Érdekességgént teszem hozzá, párhuzamosan Messmer előadásaival Oláh György adjunktus – a majdani kémiai Nobel díjas – a BME esti tagozatán tartotta Elméleti Szerves Kémia előadásait saját, ugyancsak kétkötetes remek jegyzete alapján.

### Az Akadémiai Kutatóban

Kormányhatározat alapján 1953-ban a Magyar Tudományos Akadémia keretében megalapították a Központi Kémiai Kutató Intézetet Schay Géza igazgatásával. Az intézet két főirányként a fizikai kémia mellett a szerves kémiát határozta meg, és ezért igazgatóhelyettesnek Oláh Györgyöt hívták meg a BME Szerves Kémiai Tanszékéről.

A tanszéken a Zemplén csoport kutatásai – személyi okokból – egyre nehezebbé váltak, ezért kapóra jött a lehetőség, hogy Mester Lászlóval a csoport egy része átkerülhetett az akadémiai intézetbe. Messmer itt kapott megbízást 1956-ban a Szerves Reakciómechanizmus és Mikroanalitikai Kutatócsoport megszervezésére és vezetésére.

A frissen alakult csoport munkáját félbeszakította az október 23-án kitört forradalom és szabadságharc, amelynek vérbefojtása nyomán az intézet számos kiváló munkatársa – köztük Oláh György igazgatóhelyettes – elhagyta az országot.

Messmernek is újra kellett szervezni a kutatócsoportot, és így lett munkatársa Szimán Oszkár, a kiváló fotokémikus. Alig egy éve végzett vegyészmérnökként magam is ekkor, 1957-ben, lettem András munkatársa.

A Messmer vezette kutatócsoport két részlegből állt. A szintetikus szerveskémiai kutatásokban kezdetben Szimán és én vettünk részt, a mikroanalitikai vizsgálatokat Mlinkó Sándor irányította.

A kutatások témája elsősorban a cukorformazánok szerkesztésvizsgálatánál felmerült elméleti probléma volt: az N-H..N kelátszerkezetek tautomer vagy mezomer karakterének tisztázása. Metodikailag megfelelően választott modellvegyületek szintézise és reakcióik mechanizmusának felderítése illetve az N-H..N hidrogénhidas molekulák UV-spektroszkópiai vizsgálata állt rendelkezésünkre. A ma

rutinszerűen használt szerkesztésvizsgálati módszerek (NMR, MS, CD, stb) még nem léteztek. Kontrollt az elméleti számítások jelentettek, amelyeket a csoporthoz frissen csatlakozott kitűnő elméleti kémikussal, Ladik Jánossal, majd Biczó Gézával végeztek.



Az MTA KKKI Szerves Reakciómechanizmus és Mikroanalitikai Kutatócsoport laboratóriumában munkatársakkal (Hungária Körút)

A modellvegyületek köre hamar kibővült a jobban vizsgálható aromás vegyületek N-H..N hidrogénhidas származékaival, amelyek szintézisében és átalakításaiban Szimán működött hathatósan közre. Az N-H..N kelátrendszerek ciklo-dehidrogénezési reakcióinak széleskörű preparatív és kinetikai vizsgálatával sikerült kidolgozniuk a ciklo-dehidrogénezés általános elméletét.

Az eredmények értékét mutatja, hogy ebből kiindulva több, új kondenzált heteroaromás gyűrűrendszer felépítését valósította meg az következő évek során hozzá csatlakozott tanítványai, majd munkatársai, Gelléri András, Hajós György, Timári Géza, Bátori Sándor, Riedl Zsuzsa, Soós Tibor, Kotschy András, Béres Mariann együttműködésével. Az eredmények közül kiemelkedik az ambidens gyűrűfelnyílások tudatos irányítása, továbbá az első kondenzált azido-azometin-tetrazol izomerpár izolálása és számos hetaril-diénamin típusú szinton előállítás. Munkatársai közül többen eredményesen folytatták és terjesztették ki ezeket a kutatásokat.

Közben a csoport egyre terebélyesedett és 1969-ben átalakult Szerves Szintetikus és Reakciómechanizmus Osztállyá, amelynek vezetője, természetesen, Messmer lett, és maradt nyugdíjazásáig.



Az N-H...N hidrogénhidas vegyületek szintézise kapcsán vetődött fel az aromás Schiff-bázisok nem-vizes közegben lejátszódó azo-kapcsolásának elméleti problémája. A reakció kinetikájának részletes vizsgálatával sikerült egyértelműen tisztáznunk a Schiff-bázisok dimerizációjának reakció-mechanizmusát és elméletileg értelmezni azokapcsolásuk folyamatát.

Messmer figyelmét már korábban felkeltették a cikloaddíciók elméleti problémái, így a szerves azidovegyületek és acetilén 1,2,3-triazolokhoz vezető reakciója. Közösén végzett preparatív és kinetikai vizsgálatainkkal tisztáztuk az 1,4- és 1,5-diszubsztituált izomerek képződésének sztereokémiai feltételeit. A kinetikus oldószerek effektus kimutatásával pedig sikerült bizonyítanunk, hogy a folyamat kétlépéses nukleofil cikloaddíció, így nem sorolható be a Huisgen által 1961-ben felállított egy lépéses (concerted) 1,3-cikloaddíciók kategóriájába. Eredményeinkkel a később „klikk-reakció”-ként ismertté vált Cu(I)-katalizált azid-acetilén cikloaddíció is összhangban van.

Messmer kutatásainak fontos és igen sikeres területe lett a nitrogéntartalmú szénhidrátszármazékok szintézise és átalakulási reakcióik elméleti vizsgálata. A pszeudoaromás formazángyűrű új átalakításait valósította meg az N-H...N-hidak kémiájának tisztázása alapján. Kiemelkedő eredményeket ért el az acetilezett aldózformazánok „irreguláris Zemplén dezacetilezése” felismerésével és a folyamat mechanizmusának tisztázásával. Az elméleti eredmények alapján sikerült kiterjeszteni a reakciót a rokonszerkezetű acetilezett cukor-fenilhidrazonokra és kidolgozni egy teljesen új szintézismódszert monoszacharidok C-2 atomjára oxigén-, nitrogén- és hidrid-nukleofilek bevezetésére, aminek révén 2-dezoxi-aldózok változatos származékait állította elő munkatársaival. A vizsgálatokban Zsoldosné Máty Virág és jómagam mellett diplomázóként Perczel András és Rívó Endre, továbbá külföldi vendégkutatóként Fouad Ahmed Soliman működtek közre.

Messmer kezdeményezte szénhidrátkémiai kutatásainak másik jelentős fejezetét, a Staudinger reakció sikeres kiterjesztését azidocukrok területére, ami megalapozta új típusú organofosfor-cukorvegyületek kémiáját. A Kovács Józseffel és Mészáros Péterrel együtt végzett kísérleteink során az új cukorfoszfiniminek változatos átalakításaival új eljárásokat dolgoztunk ki mono- és biciklusos aminoszacharidok származékainak széles körének szintézisére, tisztáztuk a folyamatok mechanizmusát és irányításának feltételeit. Kimutattuk, hogy az általunk egyszerűsített „foszfinimin” reakció igen hatékony módszert nyújt szacharidok összekapcsolására természetes szerves vegyületek változatos típusaival, így peptidekkel, proteinekkal, nukleozidokkal vagy alkaloidokkal, ami kiterjeszti mind a biokémiai, mind a gyógyszerkémiai alkalmazások lehetőségeit.

Osztályunk kutatóit sok-sok éven át segítő technikus kollégáink alaposan kivették részüket céljaink megvalósításából, osztoztak sikereinkben és örömeinkben. András nagyon megbecsülte odaadó munkájukat, nevüket jóleső emlékezéssel említem (érkezési sorrendben): Járdánházy Judit, Molecz István, Kerecsényi Mara, Kakuci Eta, Barkics Mária, Deutsch Mária, Éliás Ida, Márkus Ági, Bede Anna, Hornyák Ági, Beregszászy Judit.



Messmer András a csoport egy részével a MTA KKKI udvarán (Pusztaszeri út)

A csoport kutatói aktivitását valamennyi területen igen széleskörű hazai és nemzetközi elismerés kísérte, következményeként számos gyümölcsöző együttműködés jött létre belföldi és külföldi kutatóhelyekkel. Messmer szakmai tekintélye és kiterjedt kapcsolatai igen erős vonzerőt jelentettek. Hazai kapcsolatai az egyetemi évekből és korábbi munkahelyeiről eredtek, de jelentős csapatot képeztek egykori tanítványai is. Az alapkutatási témák mellett fontos gyakorlati problémák megoldásában működünk közre főleg a gyógyszeripar és növényvédőszeripar megkeresésére. Nincs hely, hogy akár címszavakban is felsoroljam a témák sorát, amelyekkel külső intézmények felkérése alapján foglalkozott a Messmer csoport az évtizedek alatt, de ki kell emelnem a jelentős együttműködést az EGYT-EGIS céggel, amelynek révén számos közös szabadalom és publikáció született.

Közben eltelt hat évtized...sikerekkel és – természetesen – időnként fiaszkókkal. Sokféle témában, változatos vegyülettípusokkal – hogyan lehetett mindezt együtt elvégezni? Lehetett, hiszen volt egy összetartó idea: az elmélet. A szerves kémia elmélete, amihez fiatal egyetemi tanársegédként elkötelezte magát, és amihez hű maradt egész pályája során. Nem mindig volt ez könnyű. Elég, ha az 50-es évek vitáira gondolunk a rezonancia-elméletéről, amelyet a sztálinista tudománypolitika „idealista és káros elméletként” bélyegzett meg.

A változatos vegyületek nem véletlenül kerültek figyelmébe. Rendszeresen követte az elméleti és szintetikus eredményeket, aminek érdekében nem csak szakkönyvtárakban búvárkodott, hanem több monográfia sorozatot magánelőfizetőként járatott, ami akkoriban ritkaságszámba ment. Sokat és kritikusan olvasott. Jelentős, alapvető monográfiákról írt recenziókat nem fukarkodva az elismerésekkel, de nem hallgatva el kritikai észrevételeit.

Tallózásai gyakran indítottak el termékeny gondolatsorokat. Nem elsősorban az új vegyületekre és szintézislehetőségekre koncentrált, jobban érdekelte, hogyan reagálhatnak a molekulák, mi az összefüggés a szerkezetek és a reakciók lefutása között, milyen elemi lépésekből épül fel a folyamat mechanizmusa. És a megismerés alapján hogyan lehet irányítani a folyamatot. A folyamatok tudatos irányíthatósága számára alapvető jelentőségű volt. A kérdésfeltevés kirajzolta előre a kísérletek logikai láncát,

ami folyamatosan alakult, ahogy a válaszok és kérdések sorra követték egymást. Számára a kutatás egy kirakós játék elemeinek az összerakását jelentette. Egy izgalmas játékot, amiben a természet adta fel a talányokat és ő kereste a megfejtéseket. És igyekezett nem feladni a játékot, amíg a talány valamennyi eleme a helyére nem került.

Jól nyomon követhető ez az N-H..N-hidak kémiája több évtizedet felölelő kutatásában, ami a cukorformázánokból indulva azometinek azokapcsolásával új N-H..N-hidas vegyületek szintézisével folytatódott. A szerkezet mezomer vagy tautomer természetének eldöntése egyenesen vezetett a ciklizáló dehidrogénezés mechanizmusának felderítéséhez, aminek következménye lett a lineárisan és angulárisan kondenzált azólium- és azinium-sók számos új típusának felépítése, majd ezek nukleofil reakcióiban az ambidens gyűrűfelnyitások lehetőségeinek szisztematikus feltérképezése és eredményként új típusú heterociklusos szintonok széles variációjának megtervezése és létrehozása. Imponáló sorozat! – És hasonlóan történt a többi alap kutatási témában is.

Habár a témák rövid összefoglalói a csoport tevékenységéből csak ízelítőt adnak, mégis megvilágíthatják Messmer kutatói habitusát. Ugyanakkor mindannyiunk számára több volt, mint kiváló kutató és kutatást irányító vezető. Kiemelkedő tanárként is emlékezünk rá. Hozzáteszem, hogy nem csak a munkatársai, hanem szinte az egész szakma. Hiszen ő vezette be az elméleti szerves kémia oktatását vegyészmérnököknek a Műegyetemen, ahol kilépése után kiváló kollégái építették tovább az alapokat. Majd visszatért az ELTE Szerveskémia Tanszékére, és folytatta a Müller megkezdte munkát címzetes professzorként. A tanszéket ekkor az András által rendkívül tisztelt Bruckner Győző professzor vezette. Kölcsönös nagyrabecsülésük idővel meghitt barátsággá alakult. Ugyancsak szívélyes baráti érzelmek fűzték a Bruckner csapatból Kucsman Árpádhoz, Kajtár Mártonhoz, Medzihradszky Kálmánhoz.

Éveken keresztül a legfrissebb felismerések tanításával generációk sorát oltotta be a szerves kémia elméletének korszerű szemléletével. Sokat dolgozott előadásainak metodikáján szemléletességük érdekében. Kiemelkedő újításként születtek meg a Tettamanti Károllyal és másokkal szabadalmaztatott "Szöghűségeket biztosító atomkalott-modellek", amelyek gyártásra, és a kémia iskolai oktatásában felhasználásra is kerültek. Az ismeretekkel együtt sokaknak sikerült átadnia azt a lelkesedést, amivel ő élte a szerves kémiát. Cselekedte ezt egészen utolsó éveitig, amikor szerencsétlen balesetének következményei már fizikai gátat jelentettek. Fájó szívvel adta át a stafétabotot, de továbbra is gondos figyelemmel kísérte a tantárgy sorsát.

Tanári működése fontos volt szakmai eredményességében is. Szinte valamennyi munkatársát legjobb tanítványai közül választotta ki. Hogy jól válogatott, bizonyítja, hogy közvetlen munkatársai közül többen köszönhetünk neki sikeres pályafutást. Tanárként, vezetőként állt mellettünk és támogatta munkánkat, segítette előmenetelünket. Kémiai tudományok doktori, kandidátusi és egyetemi doktori, majd a megváltozott minősítési rendszerben akadémiai doktorok és PhD fokozatosok szépszáma csapata mondott köszönetet témavezetőjüknek, Messmer Andrásnak. Több

egykori fiatal munkatársa lett a hazai szerves kémia vezető egyénisége mind a kutatásban, mind az iparban.

Hazai és külföldi partnereinek szépszáma seregét nyomon követhetjük publikációinak társszerzőiként. A szerzőségével jegyzett közlemények jelentős része kiemelkedő nemzetközi folyóiratokban jelent meg az *Angewandte Chemie*-től a *Zeitschrift für Kristallographie*-ig, de sok munka került közlésre hazai folyóiratokban is. A teljes lista 188 cikket tartalmaz, egyelőre közel 900 idézettel. A mai publikálási szokások tükrében ez kevésnek látszik, de Messmer életútjának nagy része még nem az impakt faktorok, idézettségi mutatók bűvöletében telt el. Megengedhettem magának, hogy hű maradjon tisztelt mestereitől tanult elvéhez, hogy csak teljesen kész és kerek munkát szabad közreadni. Perfekcionista volt. Nem volt elnéző, ha egy kísérlet sorozat eredményeiben hiátust érzett, ha valami még hiányzott a bizonyítás lekerekítéséhez. Cikk fogalmazványát többször átírta és átíratatta, mert nem találta a gondolatmenetet teljesen kiérleltnek. Bizony voltak cikkek, amik az újabb kísérletek, meg átírások folytán évekig készültek. Több érdekes részeredmény maradt publikálatlan, mert a változó tudománypolitika és finanszírozási szabályok nem tették lehetővé, hogy igényei szerint befejezhesse a vizsgálatokat. Munkatársai között – természetesen – voltak, akik túlzónak tartották, különösen a tudománymetriai értékelés széles elterjedése után.

A tökéletességre törekvés – párosulva barátja, Müller Sándor hasonló igényességével – okozta, hogy közösen elkezdett könyvüket az elméleti szerves kémia alapjairól soha nem sikerült befejezniük. A torzót ismerve nyugodtan mondhatom, komoly veszteség.

Kutatásai eredményességéhez hozzájárult, hogy igen sok hazai és nemzetközi konferencián vett részt és tartott előadást. Kitérő (korábban német, majd angol nyelvű) előadásaival nagy elismertséget szerzett. Ismertsége révén több külföldi tanulmányutat és előadókörutat tett: *i)* Ford ösztöndíj (USA 1967/68, 1 év) keretében Ohio State University, Department of Organic Chemistry, Prof. M.L. Wolfrom, University of California Los Angeles, Department of Organic Chemistry, Prof. S. Winstein; *ii)* Olaszország (1974); *iii)* USA California (1980); *iv)* Spanyolország (1985).

Eredményei alapján a kémiai tudomány kandidátusa (1965), majd a kémiai tudományok doktora (1973) fokozatot szerezte meg.

A sikeres eredményeket a szakmai testületek komoly elismerésekkel honorálták:

MTA Akadémiai díj I. fokozat (1966), MTA KKKI Intézeti díj (1974), Munka Érdemrend arany fokozat (1982), MTA Zemplén díj (1985), Pro Universitate (ELTE, 1992), MTA Eötvös József Koszorú (1994), Széchenyi Díj (2006).

Az elismerésekből csak az akadémiai tagság maradt ki...

Messmer a szakmai közeletről is tevékenyen kivette részét: sok éven keresztül volt aktív tagja az MTA Szerves és Biomolekuláris Kémiai Bizottságának és alapítója, majd haláláig elnöke az MTA Elméleti Szerves



Kémiai Munkabizottságnak. Tagja volt továbbá az MTA Heterociklusos Kémiai Munkabizottságnak, az MTA Szénhidrátkémiai Munkabizottságnak. Számos akadémiai bírálóbizottság munkájában vett részt. Vezetőségi tagja volt az MKE Szerves Kémiai és Gyógyszerkémiai Szakosztályának.

És még mennyi minden történt...

Például költözések. Költözött a Műgyetemről a KKKI-be a Hungária útra, majd ebből a "társbérletből" az önálló központba a Rózsadombon. Költözött a kutatócsoport is a telepen belül előbb az 1. épületből a 3. épületbe, majd tovább a vadonatúj 4. épületbe. Sok izgalommal, gonddal, és sok reménnyel. Költözött András is családjával, Marikával és az ötvenes években született ifjú Andrással – Puckóval – és szöszi húgával, Lilivel a budai Kruspér utcából a belvárosi Párizsi utcába, ahol sok évig éltek Adolf nagypapával együtt. Közben a gyerekek gyorsan nőttek és András büszke apaként emlegette iskolai sikereiket. Különösen fia tehetségének kibontakozását, ami igen szép jövőt ígért... Amíg a kívülről harmonikusnak látott házasság váratlanul felborult, válásba torkollott és András tovább költözött a Magyar utcába immár egyedül. Váratlan volt, mert bár különben nagyon szívesen mesélt, családi életüknek csak a szép és vidám perceiről és óráiról hallottunk. A magánéletük belső szféráját híven őrizte. Még azt is igyekezett titkolni, a válás mennyire megviselte, ahogy soha nem beszélt betegségeiről sem. Pedig az igazi csapás csak ezután érte: rajongva szeretett fiát, Andrist már fiatal férfiként súlyos és végzetes betegségben veszítette el. Bár később Lili leánya sikeres karrierje, de főleg a két kislány unoka sok örömet jelentettek idős éveiben, Puckó elvesztését soha nem heverte ki teljesen.

Az évek és csapások nem múltak nyomtalanul, de András hű maradt önmagához. A kutatás és a tanítás – ahogy kívülről láttuk – változatlanul kitöltötte nappalait és éjszakáit. Szó szerint is, hiszen már fiatal korától sajátos napi időbeosztásban élt. Amióta ismertem, késő estig, sokszor 10-ig, 11-ig dolgozott az intézetben és utána még otthon hajnali 2-3 óráig foglalkozott kutatási problémákkal, készítette órái anyagát (akkor még nem volt számítógép és ügyes programok). Érthető, hogy nem volt korán kelő, és a laborba csak késő délelőtt, néha délben ért be. Ez sokakat irritált, különösen némely igazgatóit és főnökeit, akikkel emiatt voltak konfliktusai. Bizony sokszor elkésett a délelőtti értekezletekről, programokról. Néhányan azt terjesztették róla, szándékosan késik, hogy mindenkinek feltűnjön, jelen van. Tanúsíthatom, nem így volt. Hibája, bár rossz szokás, de minden rosszindulat nélkül. Egyszerűen – bármilyen hihetetlenül hangzik – egyáltalán nem volt időérzéke. Elkésett mindig, mindenhol, a saját előadásairól, privát programjairól is, mert képtelen volt érezni az idő múlását. Sok esetet idézhetnék, amikor behívott a dolgozószobájába "csak 5 percre", amiből rendszerint sokszor 5 perc lett. Közben, Andrásnak egyik mondatáról hirtelen eszébe jutott valami más és, persze, már régen elkalandoztunk az eredeti kérdéstől. Az idő szaladt, de a beszélgetéseink igen szórakoztatóak voltak és néha még a kiinduló kérdésre is sort kerítettünk. Másokkal is gyakran járt hasonlóan, ami néha burlaszokba illő esetekhez vezetett.

Igen. Andrásnál az éjszakák is a tevékenység órái voltak. Dolgozott és pihenésképpen sokat olvasott. Sokat

és sokfélét. Elképesztően széleskörű műveltségének eredete olvasottságában rejlik. Már utaltam vonzalmára Shakespearehez. A kedvenc Hamleten kívül csaknem az összes színdarabját jól ismerte, hiszen Alexander Bernát kiváló *Shakespeare Breviáriuma* sokat forgatott olvasmányai közé tartozott. A magyar költők közül a kedvence Szabó Lőrinc volt. Sokszor idézett a Huszonhatodik esztendő ciklusból. Szerette Aranyt, Babitsot, Kosztolányit, Karinthyt, és nem csak költőként. Kiemelt kedveltje volt Szerb Antal, akinek mindkét irodalomtörténetét jól ismerte, a Pendragon legendát és a novellákat gyakran emlegette. Madách Tragédiája mellett nagyra becsülte Molnár Ferenc több darabját és szarkasztikus történeteit. És nagyon kedvelte Rejtőt. Volt a régi KKKI-ben egy kis társaságunk Kálmán Alajossal és Tóth Juszuffal, akikkel össze-összeültünk és bekezdéseket citáltunk sziporkázó stílusú regényeiből, és nem csak az "Uram, a késemért jöttem..." klasszikust.

A világirodalomból az angolok közül Shakespeare mellett Oscar Wild és G.B. Shaw, a franciáktól Anatole France, az amerikaiaktól Edgar Allan Poe és Mark Twain, az oroszoktól Csehov, a németektől Heine versei és Goethe Faustja, a spanyoloktól Cervantes hőse, Don Quijote nőttek a szívéhez. E két utóbbi annyira, hogy szobájában két remekművű, kislakú szobrot őrzött Mefisztóról és a Búsképű Lovagról. Klasszikus kedvencei közül nem maradhattak ki a görögök: Homeros és Sappho, vagy az aranykor latinjai: Ovidius, Catullus, Horatius és – kiemelten – Petronius, az „arbitrarius elegantiæ”. És egy különlegesség: az arab líra gyöngyszeme, Omar Khajjám, Szabó Lőrinc fordításában.

A szépirodalmon túl behatóan érdekelte a filozófia és pszichológia. Jól ismerte Kant, Freud, Jung és Henri Bergson munkáit. A történelem is érdekelte, de főleg az analitikus vonulata: a francia Tarle és az amerikai Toynbee. Vonzotta az egyiptomi mitológia és így az archeológia: Champollion munkássága.



Messmer András társaságban mesél (háttérben a Don Quijote szobor)

A képzőművészet főleg érzelmileg érintette. Kedvence Rembrandt volt, de szerette Van Goghot, Raffaellót, da Vincit, Michelangelót, Rodint. És a filmkorszak gyermekeként nem maradhat ki a film sem: kedvencei a klasszikus amerikai és francia mozi színészhírei: Fred Astaire és Gary Cooper, Jean Gabin és Charles Boyer. Az új olasz filmből nagyon megkedvelte Fellinit. Fred Astaire apropójából csoportunk egyik vidám összejeövetelén somolyogva mesélte, hogy

fiatalkorában szteppelt is és rögtön be is mutatott néhány klasszikus sztepplépést.

Műveltségét nem tartotta meg magának. Igazi tanárként szívesen osztotta meg velünk is, másokkal is, anélkül, hogy hivalkodó lett volna. Csevegő partnerként kellemesen és tartalmasan szórakoztatta a társaságot, kiváló humorérzékkel, ironikus megjegyzéseivel fűszerezve az elmondottakat.

Említettem Petroniust, akit nagyra becsült, mert az eleganciát mindenben fontosnak tekintette, és gyakorolta – a tudományos előadásokban éppúgy, mint a mindennapi kapcsolatokban. Udvariassága természetéből és neveltetéséből fakadt: mindenkiel udvarias volt. Az intézetben sokan mondták: „Messmernek nem lehet előre köszönni!” (bár akadtak, akik ezt modorosságnak látták!?).

Nem volt harcos természet, nem tartotta elegánsnak – ami azokban az évtizedekben nem volt „korszerű”, az „előrehaladást” nem segítette. Inkább jóindulatúan türelmes és elnéző volt – tanúsíthatják a vizsgákon túlesett diákjai, és tapasztaltuk ezt munkatársaiként is. Nagyon ritkán jött ki a sodrából. Gorombának sohasem láttam, és az együtt töltött évek alatt mindössze kétszer voltam tanúja, hogy kiabált, ebből egyszer, amikor telefonon keresztül megsértették. Mások rosszindulatának következményein, mellőzöttségeken fanyar humorérzéke segítette túllépni.



Messmer András egy pohár bor mellett

Messmer András élt 85 évet... és lenyűgöző, mennyi minden fért bele örömeiből és bánatokból, sikereiből és fiasókból, reményekből és csalódásokból. Közben háború és diktatúra, forradalom és megtorlás, majd kibontakozás... a történelem mókuskereke forog.

Közben ő élte az életét. Mi adta hozzá az erőt? Szerette és élvezte, amit csinált. Szerette az életet. Szerette a szépet, amit mindenben képes volt meglátni. Szerette a kémiát, mert szépnek találta. Élvezte a talányokat, amiket érdemes volt

megfejtetni. Szeretett tanítani és felfedezni a megértés örömeit tanítványaiban. Szerette az élet apró örömeit: élménythozó utazásokat, kirándulásokat, jó ebédet jó társaságban, kellemes csevegést egy pohár jó bor mellett... és örült a szép Mercedes autójának.

Búcsúzóul ismét Hamlet, a sokszor idézett sorok a monológból:

„...meghalni – elszunnyadni – és alunni!  
Talán álmodni: ez a bökkenő...”

Igen, András elszunnyadt, és ahol álmodik: „a nem ismert tartomány, melyből nem tér meg utazó”...

Sokunknak hiányzik!

Utószó: Szubjektív életrajznak jelöltem ez írást az alcímben. Öt évtizednyi tanár-tanítvány kapcsolat és barátság alatt András nagyon sokat mesélt, sokat beszélgettünk. Ám sok év elszaladt és a memóriám, sajnos, igen véges. Sajnálom, hogy nem tudtam híven megőrizni, ami történt, amit hallottam. Biztos, sok mindenre nem jól emlékezem. Kérem, legyenek elnézőek.

#### Cikkek, könyvek és szabadalmak listája:

1. Messmer, A. Ph.D. Értekezés, József Nádor Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Budapest: **1948**.
2. Szabó, D.; Messmer, A. Általános és szervetlen kémia, POTE: Pécs, **1961**.
3. Döry, I.; Messmer, A. *Magyar Kémikusok Lapja* **1951**, 6, 66-69.
4. Messmer, A. *Szerves elemzés*, BME: Budapest, **1951**.
5. Messmer, A. *Szerves elemzés* 4. kiadás, BME: Budapest, **1956**.
6. Messmer, A.; Tóth, M.; Fehérvári, M. *Szerves elemzési feladatok* 4. kiadás, BME: Budapest, **1956**.
7. Messmer, A.; Tóth, M.; Fehérvári, M. *Szerves vegyületek vizsgálata* 2. kiadás, ELTE: Budapest, **1956**.
8. Messmer, A.; Oláh, Gy. *Szerves kémiai praktikum* 6. kiadás, BME: Budapest, **1958**.
9. Zemplén, G.; Mester, L.; Messmer, A.; Eckhart E. *Acta Chimica Acad. Sci. Hung.* **1952**, 2, 25-32.
10. Zemplén, G.; Mester, L.; Messmer, A.; Eckhart E. *Magyar Kémiai Folyóirat* **1953**, 59, 206-210.
11. Zemplén, G.; Mester, L.; Messmer A. *Chem. Ber.* **1953**, 86, 697-699.
12. Messmer, A.; *Vegy. Kut. Int. Közl.* **1954**, 4, 35-40.
13. Zemplén, G.; Mester, L.; Messmer, A.; Major, Á. *Acta Chimica Acad. Sci. Hung.* **1955**, 7, 455-460.
14. Zemplén, G.; Mester, L.; Messmer, A.; Major, Á. *MTA Kém. Tud. Oszt. Közl.* **1955**, 6, 303-307.
15. Mester, L.; Messmer, A. *J. Chem. Soc.* **1957**, 3802-3805.
16. Messmer, A.; Mester, L. *Chem. Ind.* **1957**, 423-424.
17. Messmer, A. *Elméleti szerves kémia I-II*, BME: Budapest **1954-55**.
18. Messmer, A.; Várady, J.; Pintér, I. *MTA Kém. Tud. Oszt. Közl.* **1957**, 9, 329-334.
19. Messmer, A.; Várady, J.; Pintér, I. *Acta Chimica Acad. Sci. Hung.* **1958**, 15, 183-189.
20. Messmer, A.; Szimán, O. *Acta Szegediensis* **1958**, 4, 36-38.
21. Messmer, A.; Szimán, O. *Magyar Kémiai Folyóirat* **1958**, 64, 290-292.
22. Messmer, A.; Pintér, I. *MTA KKKI Közl.* **1958**, 1, 89-96.
23. Messmer, A.; Szimán, O. *MTA KKKI Közl.* **1959**, 2, 87-96.
24. Messmer, A.; Pintér, I. *MTA KKKI Közl.* **1959**, 2, 97-103.



25. Messmer, A.; Krasznay, I. *MTA KKKI Közl.* **1959**, 3, 67-71.
26. Messmer, A.; Szimán, O. *MTA KKKI Közl.* **1960**, 4, 15-23.
27. Messmer, A.; Pintér, I. *MTA KKKI Közl.* **1960**, 4, 25-29.
28. Ladik, J.; Messmer, A. *MTA KKKI Közl.* **1960**, 4, 31-37.
29. Messmer, A.; Szimán, O. *MTA KKKI Közl.* **1960**, 5, 61-69.
30. Messmer, A.; Pintér, I. *MTA KKKI Közl.* **1960**, 5, 71-76.
31. Messmer, A.; Pintér, I. *Acta Chimica Acad. Sci. Hung.* **1961**, 28, 389-397.
32. Messmer, A.; Krasznay, I. *Acta Chimica Acad. Sci. Hung.* **1961**, 28, 399-403.
33. Messmer, A.; Mlinkó, S. *Acta Chimica Acad. Sci. Hung.* **1961**, 29, 119-124.
34. Ladik, J.; Messmer, A. *MTA KKKI Közl.* **1962**, 7, 139-146.
35. Ladik, J.; Messmer, A. *Acta Chimica Acad. Sci. Hung.* **1962**, 34, 7-18.
36. Iványi, J.; Máté, I.; Messmer, A.; Tettamanti, K. *Magyar Szab.* 151.613, 1962.
37. Mester, L.; Messmer, A. In *Methods in Carbohydrate Chemistry*; Whistler, R. L.; Wolfson, M. L., Eds.; Academic Press: New York and London, **1963**; Vol. II, pp 117-118.
38. Mester, L.; Messmer, A. In *Methods in Carbohydrate Chemistry*; Whistler, R. L.; Wolfson, M. L., Eds.; Academic Press: New York and London, **1963**; Vol. II, pp 119-122.
39. Mester, L.; Messmer, A. In *Methods in Carbohydrate Chemistry*; Whistler, R. L.; Wolfson, M. L., Eds.; Academic Press: New York and London, **1963**; Vol. II, pp 123-125.
40. Mester, L.; Messmer, A. In *Methods in Carbohydrate Chemistry*; Whistler, R. L.; Wolfson, M. L., Eds.; Academic Press: New York and London, **1963**; Vol. II, pp 126-127.
41. Müller, S.; Messmer, A. *Acta Chimica Acad. Sci. Hung.* **1963**, 38, 35-45.
42. Ladik, J.; Messmer, A.; Rédly, J. *Acta Chimica Acad. Sci. Hung.* **1963**, 38, 393-403.
43. Messmer, A. *Magyar Kémikusok Lapja* **1963**, 18, 384-394.
44. Pintér, I.; Messmer, A. *MTA KKKI Közl.* **1963**, 9, 35-49.
45. Messmer, A. *MTA KKKI Közl.* **1963**, 10, 141-202.
46. Messmer, A.; Pintér, I.; Szegő, F. *Angew. Chem.* **1964**, 76, 227-228.
47. Messmer, A.; Pintér, I.; Szegő, F. *Angew. Chem. Internat. Edit.* **1964**, 3, 228.
48. Messmer, A. Kandidátusi értekezés, Budapest, **1965**.
49. Messmer, A.; Gelléri, A. *Angew. Chem.* **1965**, 77, 171.
50. Messmer, A.; Gelléri, A. *Angew. Chem. Internat. Edit.* **1965**, 4, 154.
51. Biczó, G.; Ladik, J.; Messmer, A. *Acta Chimica Acad. Sci. Hung.* **1965**, 46, 195-203.
52. Biczó, G.; Ladik, J.; Messmer, A. *Magyar Kémiai Folyóirat* **1965**, 71, 388-392.
53. Messmer, A.; Szimán, O. *Angew. Chem.* **1965**, 77, 1077-1078.
54. Messmer, A.; Szimán, O. *Angew. Chem. Internat. Edit.* **1965**, 4, 1074.
55. Messmer, A.; Pintér, I.; Szegő, F. *MTA Kém. Tud. Oszt. Közl.* **1966**, 25, 1-7.
56. Messmer, A. *MTA Kém. Tud. Oszt. Közl.* **1966**, 26, 5-19.
57. Messmer, A.; Szimán, O. *Angew. Chem.* **1967**, 79, 237-238.
58. Messmer, A.; Szimán, O. *Angew. Chem. Internat. Edit.* **1967**, 6, 250.
59. Messmer, A.; Gelléri, A. *Angew. Chem.* **1967**, 79, 272.
60. Messmer, A.; Gelléri, A. *Angew. Chem. Internat. Edit.* **1967**, 6, 261-262.
61. Szimán, O.; Messmer, A. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 1625-1629.
62. Messmer, A.; Ördögh, F.; Pallos, L.; Pintér, I. *Magyar Szab.* 158.411, 1969.
63. Messmer, A.; Ördögh, F.; Pallos, L.; Pintér, I. *Magyar Szab.* 158.414, 1969.
64. Soliman, F. M.; Pintér, I.; Messmer, A. *Acta Chimica Acad. Sci. Hung.* **1970**, 65, 203-206.
65. Messmer, A.; Pintér, I.; Soliman, F. M. *Acta Chimica Acad. Sci. Hung.* **1970**, 65, 397-402.
66. Benkó, P.; Berényi, D.-né.; Budai, Z.; Gelléri, A.; Messmer, A.; Pallos, L. *Magyar Szab.* 164.221, 1971.
67. Benkó, P.; Pallos, L.; Messmer, A.; Gelléri, A.; Budai, Z.; Berényi, D.-né. *Magyar Szab.* 164.031, 1971.
68. Messmer, A. *Acta Chimica Acad. Sci. Hung.* **1972**, 72, 102-103.
69. Messmer, A. *Acta Chimica Acad. Sci. Hung.* **1972**, 73, 363.
70. Pintér, I.; Kovács, J.; Messmer, A. *Acta Chimica Acad. Sci. Hung.* **1973**, 76, 393-398.
71. Gelléri, A.; Messmer, A. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 4295-4298.
72. Messmer, A.; Hajós, G.; Benkó, P.; Pallos, L. *J. Heterocycl. Chem.* **1973**, 10, 575-578.
73. Messmer, A.; Gelléri, A.; Benkó, P.; Pallos, L.; Szabó, I.; Petőcz, L.; Kosóczy, I.; Kiszelly, E. *Magyar Szab.* 168.501, 1973.
74. Benkó, P.; Pallos, L.; Messmer, A.; Gelléri, A.; Szabó, I.; Petőcz, L.; Görög, P.; Varga, A. *Magyar Szab.* 168.502, 1973.
75. Tóth, G.; Pintér, I.; Messmer, A. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 15, 735-738.
76. Messmer, A.; Hajós, G.; Benkó, P.; Pallos, L. *Magyar Kémiai Folyóirat* **1974**, 80, 527-530.
77. Pintér, I.; Tóth, G.; Messmer, A. *Acta Chimica Acad. Sci. Hung.* **1974**, 83, 405-407.
78. Messmer, A. *Acta Chimica Acad. Sci. Hung.* **1974**, 83, 427-428.
79. Benkó, P.; Messmer, A.; Gelléri, A.; Pallos, L. *Acta Chimica Acad. Sci. Hung.* **1976**, 90, 285-299.
80. Gelléri, A.; Messmer, A.; Benkó, P.; Pallos, L. *Acta Chimica Acad. Sci. Hung.* **1976**, 90, 301-311.
81. Benkó, P.; Gelléri, A.; Messmer, A.; Pallos, L. *Magyar Kémiai Folyóirat* **1976**, 82, 166-172.
82. Messmer, A.; Gelléri, A.; Benkó, P.; Pallos, L. *Magyar Kémiai Folyóirat* **1976**, 82, 173-179.
83. Benkó, P.; Berényi, D.-né.; Messmer, A.; Hajós, Gy.; Pallos, L. *Magyar Kémiai Folyóirat* **1976**, 82, 183-187.
84. Gelléri, A.; Messmer, A.; Pintér, I.; Radics, L. *J. prakt. Chem.* **1976**, 318, 881-1056.
85. Benkó, P.; Berényi, E.; Messmer, A.; Hajós, Gy.; Pallos, L. *Acta Chimica Acad. Sci. Hung.* **1976**, 90, 405-410.
86. Hajós, G.; Messmer, A. *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, 13, 881-882.
87. Pintér, I.; Kovács, J.; Messmer, A. *Carbohydr. Res.* **1977**, 53, 117-122.
88. Pintér, I.; Kovács, J.; Messmer, A. *Magyar Kémiai Folyóirat* **1977**, 83, 231-235.
89. Messmer, A.; Hajós, G. *Heterocycles* **1978**, 9, 1518.
90. Hajós, G.; Messmer, A. *J. Heterocycl. Chem.* **1978**, 15, 463-465.
91. Messmer, A. *Acta Chimica Acad. Sci. Hung.* **1978**, 96, 317.
92. Zsoldos, V.; Messmer, A.; Pintér, I.; Neszmélyi, A. *Carbohydr. Res.* **1978**, 62, 105-116.
93. Lindberg, K. B.; Kálmán, A.; Kovács, J.; Messmer, A.; Pintér, I. *Crystal Struct. Comm.* **1978**, 7, 607-612.
94. Tóth, G.; Pintér, I.; Kovács, J.; Messmer, A.; Dietrich, W. *J. Carbohydr. Nucleos. Nucleot.* **1978**, 5, 225-233.
95. Lindberg, K. B.; Czugler, M.; Zsoldos-Mády, V.; Pintér, I.; Messmer, A. *Acta Crystallographica* **1978**, B34, 3484-3486.
96. Pintér, I.; Kovács, J.; Messmer, A.; Tóth, G.; Lindberg, K. B.; Kálmán, A. *Carbohydr. Res.* **1979**, 72, 289-296.
97. Messmer, A.; Pintér, I.; Zsoldosné Mády, V.; Neszmélyi, A. *Magyar Kémiai Folyóirat* **1979**, 85, 344-352.
98. Messmer, A.; Hajós, G.; Tamás, J.; Neszmélyi, A. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1823-1825.
99. Tamás, J.; Hegedüs-Vajda, J.; Messmer, A. *Acta Chimica Acad. Sci. Hung.* **1979**, 99, 193-200.

100. Kovács, J.; Pintér, I.; Szegő, F.; Tóth, G.; Messmer, A. *Acta Chimica Acad. Sci. Hung.* **1979**, *101*, 7-16.
101. Hajós, Gy.; Messmer, A.; Benkó, P.; Petőcz, L.; Görög, P.; Kosóczky, I. *Magyar Szab.* 179.158, 1979.
102. Messmer, A.; Benkó, P.; Hajós, Gy.; Petőcz, L.; Kosóczky, I.; Görög, P. *Magyar Szab.* 177.819, 1979.
103. Benkó, P.; Gelléri, A.; Hajós, Gy.; Messmer, A.; Pallos, L.; Petőcz, L.; Kosóczky, I.; Grasser, K.; Görög, P.; Szirtné Kiszelly, E. *Magyar Szab.* 178.522, 1979.
104. Messmer, A.; Hajós, Gy.; Benkó, P.; Pallos, L. *Magyar Kémiai Folyóirat* **1980**, *86*, 466-470.
105. Messmer, A.; Hajós, Gy.; Benkó, P.; Pallos, L. *Magyar Kémiai Folyóirat* **1980**, *86*, 471-476.
106. Messmer, A.; Hajós, G.; Benkó, P.; Pallos, L. *Acta Chimica Acad. Sci. Hung.* **1980**, *103*, 123-133.
107. Messmer, A.; Hajós, G.; Benkó, P.; Pallos, L. *Acta Chimica Acad. Sci. Hung.* **1980**, *105*, 189-199.
108. Gelléri, A.; Messmer, A.; Nagy, S.; Radics, L. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 663-666.
109. Tóth, G.; Pintér, I.; Kovács, J.; Messmer, A. *Acta Chimica Acad. Sci. Hung.* **1980**, *105*, 231-234.
110. Bátori, S.; Hajós, Gy.; Messmer, A.; Benkó, P.; Pallos, L.; Petőcz, L.; Grasser, I.; Kosóczky, I.; Toncsev, H.-né. *Magyar Szab.* 187.305, 1980.
111. Kovács, J.; Pintér, I.; Szegő, F.; Tóth, G.; Messmer, A. *Magyar Kémiai Folyóirat* **1981**, *87*, 49-54.
112. Messmer, A.; Hajós, G. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 843-864.
113. Messmer, A.; Bátori, S.; Juhász Riedl, Z.; Hajós G. *Bull. Soc. Chim., Belges*, **1982**, *91*, 412.
114. Messmer, A. *Természet Világa* **1982**, *113*, 404-410.
115. Pintér, I.; Kovács, J.; Messmer, A.; Tóth, G.; Gero, S. D. *Carbohydr. Res.*, **1983**, *116*, 156-161.
116. Messmer, A.; Pintér, I.; Zsoldos-Mády, V.; Neszmélyi, A.; Hegedüs-Vajda J. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1983**, *113*, 393-402.
117. Neszmélyi, A.; Zsoldos-Mády, V.; Messmer, A.; Pintér, I. *Acta Chimica Acad. Sci. Hung.* **1983**, *113*, 423-429.
118. Messmer, A.; Bátori, S.; Hajós, Gy.; Benkó, P.; Pallos, L.; Petőcz, L.; Grasser, K.; Kosóczky, I. *Magyar Szab.* 190.503, 1983.
119. Messmer, A.; Bátori, S.; Hajós, Gy.; Benkó, P.; Furduga, É.; Petőcz, L.; Grasser, K.; Kosóczky, I.; Szirtné Kiszelly, E. *Magyar Szab.* 190.504, 1983.
120. Messmer, A.; Bátori, S.; Hajós, Gy.; Benkó, P. *Magyar Szab.* 190.505, 1983.
121. Hajós, G.; Messmer, A. *J. Heterocyclic Chem.* **1984**, *21*, 809-811.
122. Hajós, G.; Messmer, A.; Neszmélyi, A.; Párkányi L. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3199-3203.
123. Bátori, S.; Messmer, A.; Juhász-Riedl, Zs. *Nucleic Acids Res.* **1984**, *14*, 179.
124. Hajós, G.; Messmer, A.; Radics, L. *Nucleic Acids Res.* **1984**, *14*, 181.
125. Juhász-Riedl, Zs.; Messmer, A.; Sándor, P. *Nucleic Acids Res.* **1984**, *14*, 185-186.
126. Messmer, A.; Hajós, G.; Fleischer, J.; Czugler, M. *Monatshefte für Chemie* **1985**, *116*, 1227-1231.
127. Kovács, J.; Pintér, I.; Messmer, A.; Tóth, G. *Carbohydr. Res.* **1985**, *141*, 57-65.
128. Hajós, G.; Messmer, A. *Magyar Kémiai Folyóirat* **1986**, *92*, 97-99.
129. Messmer, A.; Gelléri, A.; Hajós, G. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4827-4836.
130. Messmer, A.; Hajós, G.; Gelléri, A.; Radics, L. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5415-5426.
131. Bátori, S.; Juhász-Riedl, Zs.; Sándor, P.; Messmer, A. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 375-380.
132. Bátori, S.; Hajós, Gy.; Messmer, A.; Benkó, P.; Pallos, L.; Petőcz, L.; Grasser, K.; Kosóczky, I.; Szirtné Kiszelly, E. *Magyar Szab.* 199.464, 1986.
133. Hajós, G.; Messmer, A.; Koritsánszky, T. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2015-2018.
134. Messmer, A.; Hajós, G.; Giber, J.; Holly, S. *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, *24*, 1133-1135.
135. Messmer, A.; Hajós, G.; Vartanjan, R. S.; Paronikjan, E. G. *Sintez Geterotsiklicheskikh Soedinenii* **1987**, *16*, 20-21.
136. Messmer, A.; Hajós, G.; Zsoldos V.; Vartanjan, R. S.; Paronikjan, E. G. *Sintez Geterotsiklicheskikh Soedinenii* **1987**, *16*, 58-59.
137. Kovács, J.; Pintér, I.; Messmer, A.; Tóth, G.; Duddeck, H. *Carbohydr. Res.* **1987**, *166*, 101-111.
138. Benkó, P.; Hajós, Gy.; Messmer, A.; Pallos, L.; Petőcz, L.; Gyertyán, I.; Juhász Riedl, Zs.; Szirtné Kiszelly, E.; Gígler, G.; Hegedüs, M. *Magyar Szab.* 203.099, 1987.
139. Messmer, A.; Hajós, G.; Juhász Riedl, Z.; Sohár P. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 973-975.
140. Timári, G.; Hajós, G.; Messmer, A.; Gelléri, A. *Monatshefte für Chemie* **1988**, *119*, 1037-1040.
141. Messmer, A.; Hajós, G.; Timári G. *Monatshefte für Chemie* **1988**, *119*, 1113-1119.
142. Messmer, A.; Hajós, G.; Timári, G.; Gelléri A. *Monatshefte für Chemie* **1988**, *119*, 1121-1124.
143. Pintér, I.; Zsoldos-Mády, V.; Messmer, A.; Sándor, P.; Gero, S. D. *Carbohydr. Res.* **1988**, *175*, 302-305.
144. Juhász Riedl, Z.; Hajós, G.; Kollenz, G.; Messmer A. *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 1935-1938.
145. Hajós, G.; Messmer, A.; Koritsánszky, T. *Magyar Kémiai Folyóirat* **1989**, *95*, 49.
146. Bátori, S.; Hajós, G.; Sándor P.; Messmer A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3062-3068.
147. Hajós, G.; Juhász Riedl, Z.; Kollenz, G.; Gács Baitz, E.; Messmer, A. *Scientia Pharmaceutica* **1990**, *58*, 195.
148. Juhász Riedl, Z.; Hajós, G.; Gács Baitz, E.; Kollenz, G.; Messmer, A. *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 1415-1419.
149. Timári, G.; Hajós, G.; Messmer, A. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 2005-2009.
150. Mészáros, P.; Pintér, I.; Messmer, A.; Tóth, G.; Gero, S. D. *Carbohydr. Res.* **1990**, *197*, 302-309.
151. Kovács, J.; Pintér, I.; Messmer, A.; Tóth, G.; Lendering, U.; Köll, P. *Carbohydr. Res.* **1990**, *198*, 358-362.
152. Juhász Riedl, Z.; Hajós, G.; Gács Baitz, E.; Kollenz, G.; Messmer, A. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 1477-1479.
153. Kovács, J.; Pintér, I.; Lendering, U.; Köll, P. *Carbohydr. Res.* **1991**, *210*, 155-166.
154. Messmer, A.; Hajós, G.; Timári, G. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8451-8458.
155. Hajós, G.; Riedl, Z.; Gács-Baitz, E.; Messmer, A. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8459-8464.
156. Hajós, G.; Messmer, A.; Bátori, S.; Riedl, Z. *Bull. Soc. Chim. Belges* **1992**, *101*, 597-607.
157. Riedl, Z.; Hajós, G.; Kollenz, G.; Sterk, H.; Messmer, A. *Monatshefte für Chemie* **1992**, *123*, 1181-1191.
158. Timári, G.; Hajós, G.; Bátori, S.; Messmer, A. *Chem. Ber. - Recueil* **1992**, *125*, 929-932.
159. Gronowitz, S.; Messmer, A.; Timári, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, *29*, 1049-1052.
160. Hajós, G.; Riedl, Z.; Messmer, A. *Acta Chem. Scandinavica* **1993**, *47*, 296-301.
161. Riedl, Z.; Hajós, G.; Messmer, A.; Kollenz, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 819-823.
162. Kovács, J.; Pintér, I.; Tóth, G.; Györgydeák, Z.; Köll, P. *Carbohydr. Res.* **1993**, *239*, 95-106.
163. Timári, G.; Fehér, Gy.; Hajós, Gy.; Messmer, A.; Takács, E.; Kónya, É.; Zagyva, A.; Miskolczi, I.; Mile, T.; Rantal, F.; Zékány, A. *Magyar Szab.* 213.684, 1993.
164. Hajós, G.; Riedl, Z.; Messmer, A. *ACH-Models in Chemistry* **1994**, *131*, 397-414.
165. Riedl, Z.; Hajós, G.; Kollenz, G.; Messmer A. *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 1799-1802.

166. Zsoldos-Mády, V.; Pintér, I.; Neszmélyi, A.; Messmer, A.; Perczel A. *Carbohydr. Res.* **1994**, 252, 85-95.
167. Kotschy, A.; Hajós, G.; Messmer, A.; Jones, G. *Tetrahedron* **1995**, 52, 1399-1410.
168. Kotschy, A.; Hajós, G.; Messmer, A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4919-4921.
169. Hajós, G.; Timári, G.; Messmer, A.; Zagyva, A.; Miskolczi, I.; Schantl, J. G. *Monatshefte für Chemie* **1995**, 126, 1213-1215.
170. Hajós, G.; Riedl, Z.; Timári, G.; Kotschy, A.; Béres, M.; Soós, T.; Messmer, A.; Ritzberger, W.; Schantl, J. G. *Khimia Geterotsiklicheskikh Soedinenii* **1995**, 1358-1366.
171. Messmer, A. *Kémiai Közlemények* **1995**, 81, 37-55.
172. Timári, G.; Soós, T.; Hajós, G.; Messmer, A.; Nacs, J.; Molnár, J. *Bioorg. Med. Chem. Letters* **1996**, 6, 2831-2836.
173. Kotschy, A.; Hajós, G.; Messmer, A. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4423-4426.
174. Hajós, G.; Messmer, A.; Riedl, Z.; Timári, G.; Kotschy, A.; Soós, T.; Béres, M.; Kollenz, G. *Acta Pharmaceutica Hungarica* **1996**, S39-S42.
175. Kotschy, A.; Hajós, G.; Messmer, A.; Jones, G. *Tetrahedron* **1996**, 52, 1399-1410.
176. Timári, G.; Hajós, G.; Riedl, Z.; Béres, M.; Soós, T.; Messmer, A.; Gronowitz, S. *Molecules* **1996**, 1, 236-241.
177. Zsoldos-Mády, V.; Pintér, I.; Sándor, P.; Messmer, A. *Carbohydr. Res.* **1996**, 281, 321-326.
178. Soós, T.; Hajós, G.; Messmer, A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1136-1138.
179. Riedl, Z.; Hajós, G.; Messmer, A.; Rockenbauer, A.; Korecz, L.; Kollenz, G.; Fabian, W. M. F.; Peters, K.; Peters, E-M. *Chem. Commun.* **1997**, 757-758.
180. Kotschy, A.; Hajós, G.; Timári, G.; Messmer, A.; Schantl, J. G. *Heterocycl. Commun.* **1997**, 3, 449-452.
181. Béres, M.; Hajós, G.; Riedl, Z.; Timári, G.; Messmer, A.; Holly, S.; Schantl, J. G. *Tetrahedron* **1997**, 53, 9393-9400.
182. Argay, G.; Kálmán, A.; Pintér, I.; Messmer, A. *Z. Kristallogr.* **1997**, 212, 191-192.
183. Bátori, S.; Timári, G.; Messmer, A.; Podányi, B.; Vasvári-Debreczy, L.; Hermecz, I. *Heterocycles* **1997**, 45, 1097-1110.
184. Hajós, G.; Tasi, G.; Csontos, J.; Györffy, W.; Riedl, Z.; Timári, G.; Messmer, A. *J. Molecular Structure-Theochem* **1998**, 455, 191-198.
185. Béres, M.; Hajós, G.; Riedl, Z.; Timári, G.; Messmer, A. *Monatshefte für Chemie* **1998**, 129, 897-908.
186. Béres, M.; Hajós, G.; Riedl, Z.; Soós, T.; Timári, G.; Messmer, A. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5499-5503.
187. Zsoldos-Mády, V.; Pintér, I.; Sándor, P.; Peredy-Kajtár, M.; Messmer, A. *J. Carbohydr. Chem.* **2001**, 20, 747-754.
188. Messmer, A.; Kövér, P.; Riedl, Z.; Gömöry, Á.; Hajós, G. *Tetrahedron* **2002**, 58, 3613-3618.
189. Riedl, Z.; Hajós, G.; Messmer, A.; Egyed, O. *Arkivoc* **2003** (xiv) 155-161.
190. Riedl, Z.; Kövér, P.; Soós, T.; Hajós, G.; Egyed, O.; Fábán, L.; Messmer, A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5652-5659.
191. Nagy, I.; Kónya, D.; Riedl, Z.; Kotschy, A.; Timári, G.; Messmer, A.; Hajós, G. *Tetrahedron* **2003**, 59, 7485-7489.
192. Bátori, S.; Gács-Baitz, E.; Bokotey, S.; Messmer, A. *Tetrahedron* **2003**, 59, 4297-4301.
193. Nagy, I.; Riedl, Z.; Hajós, G.; Messmer, A.; Gyémánt, N.; Molnár, J. *Arkivoc* **2004** (vii) 177-182.